

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA

Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali



CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN:

CHIMICA

Curriculum Organico

(CLASSE LM 54)

**Biarildiammidofosfiti *tropos* di acidi biliari:
sintesi, caratterizzazione e complessazione al rodio.**

Relatore: **Prof. Anna Iuliano**

Controrelatore: **Prof. Piero Leoni**

Candidato: **Grazia Iannucci**

Anno Accademico 2013/2014

Ai miei genitori...

Sommario

1. INTRODUZIONE	1
1.1. La catalisi asimmetrica	1
1.2. Leganti al fosforo trivalente in catalisi asimmetrica	2
1.2.1. Fosforammiditi	6
1.2.2. Fosfiti	11
1.2.3. Diammidofosfiti	17
1.3. Leganti al fosforo <i>tropos</i>	23
1.4. Scopo della tesi	32
2. RISULTATI E DISCUSSIONE	35
2.1. Strategia sintetica	35
2.2. Preparazione dei derivati biliari (88-90)	36
2.3. Preparazione dell' <i>N,N'</i> -dimetil-2,2'-diammino-1,1'-bifenile	39
2.3.1. Preparazione 2,2'-dinitrobifenile	39
2.3.2. Preparazione 2,2'-diamminobifenile	41
2.3.3. Preparazione <i>N,N'</i> -dimetil-2,2'-diammino-1,1'bifenile	42
2.4. Preparazione dei leganti diammidofosfito	43
2.5. Caratterizzazione NMR e misure ^{31}P NMR a temperatura variabile dei leganti 83 e 84.	64
3. STUDIO DELLE PROPRIETÀ DINAMICHE E STEREOCHIMICHE DEI LEGANTI E DEI LORO COMPLESSI DI RH	73
3.1. Diammidofosfiti 83 e 84	73
3.2. Complessi di Rh(I) con i diammidofosfiti 83 e 84	77
3.2.1. Studio della complessazione dei leganti 83 e 84 al $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$	77
3.3. Studio della complessazione di 83 con il $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{acac}]$	82

3.4.	Studio della complessazione di 83 al $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$	84
3.5.	Conclusioni	90
4.	PARTE SPERIMENTALE	95
4.1.	Strumentazione	95
4.2.	Solventi e reagenti	95
4.3.	Preparazione dei derivati degli acidi biliari	96
4.3.1.	3 α -acetilossi-12 α -idrossi-5 β -colan-24-oato di metile (88)	96
4.3.2.	3 α ,12 α -acetilossi-5 β -colan-24-oato di metile (92)	96
4.3.3.	3 α -idrossi-12 α -acetilossi-5 β -colan-24-oato di metile (89)	97
4.3.4.	3 α -acetilossi-7 α ,12 α -diidrossi-5 β -colan-24-oato di metile (91)	98
4.3.5.	3 α -acetilossi-7-oxo-12 α -diidrossi-5 β -colan-24-oato di metile (93)	99
4.3.6.	3 α ,12 α -acetilossi-7-oxo-5 β -colan-24-oato di metile (94)	99
4.3.7.	3 α ,12 α -acetilossi-7 α -idrossi-5 β -colan-24-oato di metile (90)	100
4.4.	Preparazione dell' <i>N-N'</i>-dimetil-2,2'-diammino-1,1'-bifenile (86)	101
4.4.1.	2,2'-dinitrobifenile (96)	101
4.4.2.	2,2'-diamminobifenile (97)	101
4.4.3.	2,2'-etilcarbamoil -1,1'-bifenile (98)	102
4.4.4.	<i>N,N'</i> -dimetil-2,2'-diammino-1,1'-bifenile (86)	103
4.5.	Preparazione leganti diammidofosfito 83-84.	103
4.5.1.	Procedura generale.	103
4.5.2.	3 α -acetilossi-12 α -[(<i>N,N'</i> -dimetil-1,1'-bifenil-2,2'-diil)-ammidofosfito]-5 β -colan-24-oato di metile (83)	104
4.5.3.	3 α -[(<i>N,N</i> -dimetil-1,1'-bifenil-2,2'-diil)-ammidofosfito]-12 α -acetilossi-5 β -olan-24-oato di metile (84)	105
4.6.	Sintesi dei complessi di Rh(I)	105
4.6.1.	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$	105
4.6.2.	$\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$	106
5.	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	107

Riassunto

Il presente lavoro di tesi ha riguardato la sintesi e la caratterizzazione stereochimica di due nuovi leganti al fosforo (III) di tipo diammidofosfito derivati degli acidi biliari, il 3 α -acetilossi-12 α -[(N,N'-dimetil-1,1'-bifenil-2,2'-diil)-ammidofosfito]-5 β -colan-24-oato di metile (**83**) ed il 3 α -[(N,N'-dimetil-1,1'-bifenil-2,2'-diil)-ammidofosfito]-12 α -acetilossi-5 β -olan-24-oato di metile (**84**) (Figura 1).

I diammidofosfiti sono stati impiegati come leganti del rodio, studiando sia il modo di complessazione che la stereochimica dei complessi.

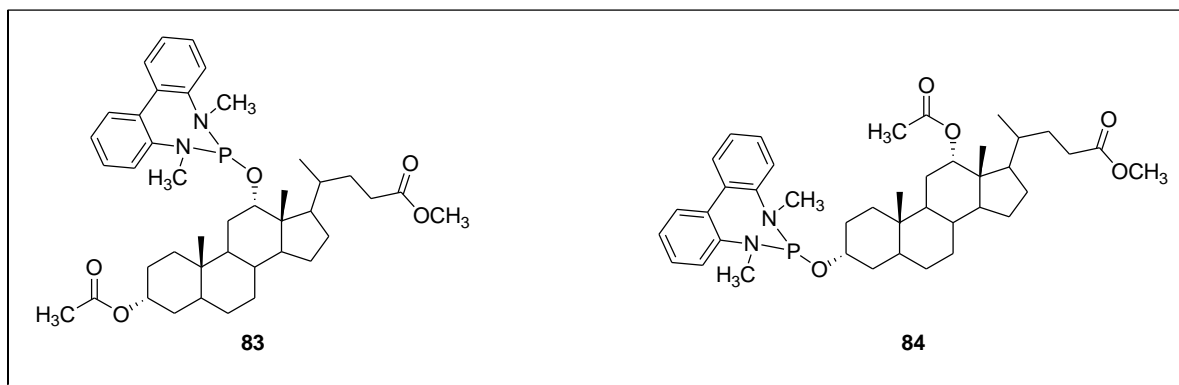


Figura 1 Leganti diammidofosfito **83** e **84**.

Il primo capitolo di questa tesi, riassume e discute alcuni esempi riportati in letteratura riguardanti l'impiego in catalisi asimmetrica di leganti monodentati di tipo fosfito, fosforamidito e diammidofosfito. È inoltre introdotto il concetto di attivazione asimmetrica di leganti *tropos* e sono illustrati alcuni esempi riguardanti l'impiego di questo tipo di leganti chirali in catalisi asimmetrica, facendo particolare riferimento ai risultati ottenuti con sistemi flessibili di tipo fosfito derivanti dagli acidi biliari.

Nel secondo capitolo sono descritti in dettaglio i vari tentativi di sintesi dei diammidofosfiti **83** e **84**, i problemi incontrati e la loro risoluzione, che ha portato all'ottenimento dei prodotti. È discussa anche la derivatizzazione selettiva dei gruppi ossidrilici in posizione 3 e 12 dell'acido colico e di quello in posizione 3 dell'acido deossicolico, ottenuta grazie alla loro differente reattività e la preparazione dell'*N,N'*-dimetil-1,1'-bifenil,2,2'-diammina. In questo capitolo è inoltre riportata la caratterizzazione spettroscopica NMR dei leganti **83-84**.

L'analisi delle loro caratteristiche stereochimiche è rimandata al terzo capitolo, dove è descritta l'analisi ^{31}P NMR a temperatura variabile dei leganti, che ha permesso di definirne le proprietà dinamiche e l'induzione asimmetrica da parte del sistema colestanico di un senso di torsione prevalente sull'unità biarilica. In questo capitolo è inoltre riportato lo studio mediante spettroscopia ^{31}P NMR a temperatura variabile, di complessi Rh(I)-diammidofosfito, volto a chiarire alcuni aspetti della complessazione di questi leganti al Rh(I) e delle proprietà dinamiche e stereochimiche dei complessi risultanti.

1. Introduzione

1.1. La catalisi asimmetrica

Negli ultimi anni la sintesi di sostanze organiche enantiopure ha conosciuto un notevole sviluppo, sia in ambito accademico che in quello industriale, a causa della crescente richiesta di prodotti chirali non racemi per applicazioni tecnologiche, alimentari e soprattutto farmaceutiche.¹ A tal proposito, uno dei fattori che più ha contribuito all'evoluzione della sintesi di composti enantiopuri, è stata la sempre maggiore consapevolezza che, in generale, gli enantiomeri di un composto chirale possono interagire in modo diverso con i sistemi biologici. Questo fenomeno, che è dovuto alle interazioni diastereomeriche che si stabiliscono fra i due enantiomeri della sostanza somministrata e le biomolecole chirali enantiopure che costituiscono l'organismo vivente (es. enzimi, recettori, componenti delle pareti cellulari, ecc.), si traduce spesso in differenti proprietà organolettiche, quali un diverso odore e sapore o, nel caso di principi attivi di medicinali, diverse proprietà farmacologiche. In quest'ultimo ambito, in particolare, è possibile che solo uno dei due enantiomeri del farmaco assolva al suo ruolo benefico e curativo, mentre l'altro o è inefficace o nel peggiore dei casi provoca effetti collaterali.

I composti enantiomericamente arricchiti possono essere ottenuti con diversi metodi:² il primo, definito "*chiral pool approach*", riguarda l'impiego di composti naturali come precursori chirali enantiopuri, e consente la sintesi di uno solo dei due enantiomeri del composto desiderato. Un altro metodo impiegato per l'ottenimento di composti enantiopuri è la risoluzione di una miscela racemica che, però, risulta svantaggiosa in termini di *atom economy*, poiché metà del composto può risultare inutilizzabile.

Con l'obiettivo di superare le limitazioni e gli inconvenienti di queste tecniche, a partire dagli anni '70 uno dei campi di ricerca più attivi nella sintesi organica ha riguardato l'esplorazione di procedure di sintesi enantioselettive, basate sull'impiego di catalizzatori. In questo tipo di approccio, definito *catalisi asimmetrica*, un substrato prochirale è convertito in un prodotto chirale ad elevato eccesso enantiomerico (*ee*), impiegando una piccola quantità di catalizzatore chirale non racemo. Il sistema catalitico agisce attraverso l'instaurazione di interazioni diastereoisomeriche con il substrato di partenza, determinando così la formazione

di due stati di transizione a diversa energia che portano alla formazione prevalente di uno dei due enantiomeri del prodotto finale. I catalizzatori maggiormente impiegati sono di natura metallica o enzimatica, anche se recentemente si è fatto strada un terzo tipo di approccio, noto come *organocatalisi*, in cui l'azione catalitica è assolta da piccole molecole organiche.³

È da notare, però, che fino all'inizio di questo secolo la *catalisi asimmetrica* ha riguardato soprattutto l'impiego di complessi di metalli di transizione con leganti chirali, come testimoniato anche dal conferimento del premio Nobel nel 2001 a W. Knowles, R. Noyori e K.B. Sharpless, per i loro lavori su idrogenazione ed ossidazione enantioselettiva con catalizzatori a base di Rh^{I} , Ru^{II} , Ti^{IV} ed Os^{VIII} .

1.2. Leganti al fosforo trivalente in catalisi asimmetrica

Nella catalisi asimmetrica un ruolo fondamentale è svolto dal legante, che trasferisce l'informazione chirale dal catalizzatore al substrato prochirale e determina così la stereochimica del prodotto finale. Tra le diverse tipologie di leganti impiegati in catalisi asimmetrica, i leganti al fosforo trivalente costituiscono un'importante classe di composti ampiamente studiati e utilizzati in numerose reazioni. L'atomo di fosforo di questi sistemi agisce come base di Lewis nei confronti del centro metallico, formando complessi sufficientemente stabili con metalli come rutenio (II), iridio (I), palladio (0) o rodio(0) o (I). I sostituenti presenti sull'atomo di fosforo influenzano in modo decisivo sia le caratteristiche steriche del legante sia le sue proprietà elettroniche σ -donatrici e π -accettrici (Figura 2). Scegliendo opportunamente la natura dei sostituenti, è quindi possibile modulare le proprietà coordinanti di questi leganti e ottimizzare l'efficienza delle reazioni catalizzate, in termini di enantioselettività e velocità.⁴

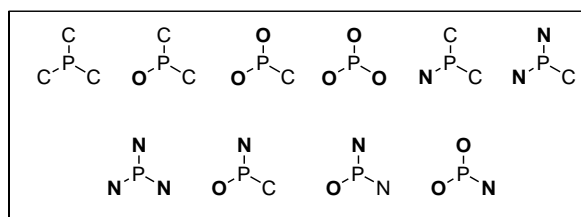


Figura 2 Classificazione dei leganti al fosforo trivalente sulla base della natura del sostituito presente sull'atomo di fosforo.

In ogni molecola di legante è possibile includere uno, due o più atomi di fosforo(III), ottenendo rispettivamente leganti mono-, bi- e poli-dentati, che permettono di ampliare la varietà di leganti al fosforo impiegabili nelle reazioni catalitiche (Figura 3):

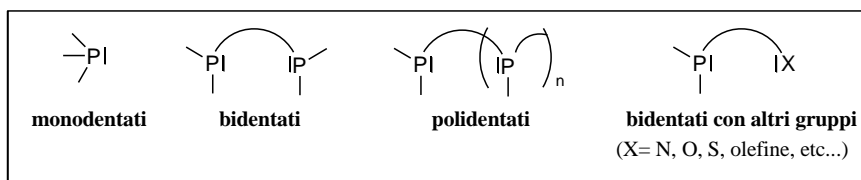


Figura 3 **Differenti tipi di coordinazione dei leganti al fosforo (III).**

I primi impieghi di leganti fosfinici in catalisi asimmetrica risalgono agli anni '60, con l'introduzione del catalizzatore di Wilkinson⁵ $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ nell'idrogenazione degli alcheni, che ha stimolato una serie di studi per la versione enantioselettiva di questo processo. A tale scopo, diversi gruppi di ricerca in ambito accademico ed industriale si sono cimentati nella sintesi di una serie di leganti fosfinici, che presentano unità stereogeniche a livello dell'atomo di fosforo o dello scheletro di atomi di carbonio (Figura 4).

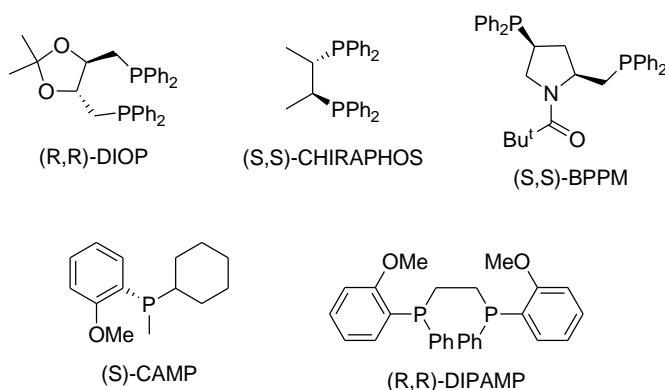
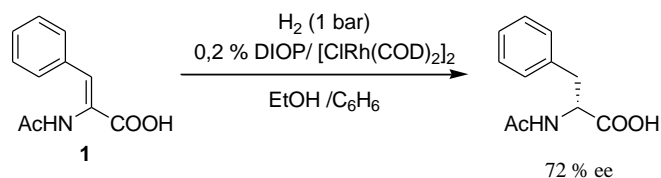


Figura 4 **Esempi di fosfine chirali.**

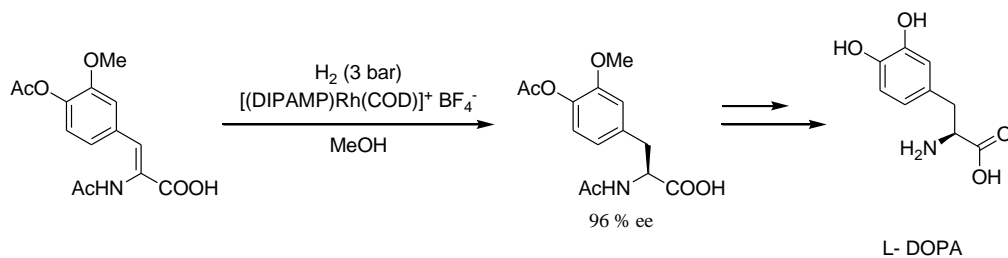
In particolare, nel 1971 Kagan ha riportato l'impiego di leganti fosfinici bidentati di tipo DIOP nell'idrogenazione dell'*N*-acetilfenilalanina (**1**), in catalisi di rodio, dimostrando una superiorità dei leganti bidentati rispetto alle monofosfine (Schema 1).⁶



Schema 1 Esempio di applicazione del legante DIOP.

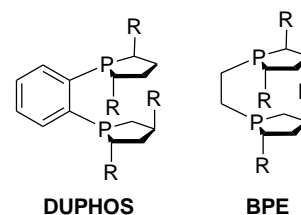
Qualche anno più tardi, nel 1975, anche il gruppo di Knowles ha riportato la maggiore efficienza dei leganti bidentati in catalisi asimmetrica, ottenendo valori di eccesso enantiomerico superiori al 90 % nelle idrogenazioni, catalizzate da rodio, di deidroamminoacidi con leganti difosfinici di tipo DIPAMP.⁷

Questa procedura in seguito è risultata applicabile, in maniera generale, alla sintesi degli amminoacidi a partire dai corrispondenti deidroamminoacidi ed un'importante applicazione industriale di questa scoperta è stata la sintesi enantioselectiva del farmaco anti-Parkinson L-DOPA, sviluppata nel 1977 dalla compagnia Monsanto (Schema 2).

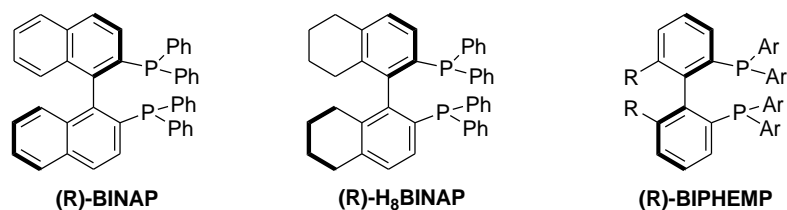


Schema 2 Sintesi dell'intermedio chirale nella preparazione dell'L-DOPA.

L'importanza degli amminoacidi e di altre classi di molecole chirali ottenibili in maniera conveniente via idrogenazione, ha condotto allo studio di molti leganti fosfinici che possono essere ottenuti per via sintetica o tramite trasformazione di composti del *pool chirale*. Fra questi sono risultati particolarmente efficienti, nelle reazioni di idrogenazione, i leganti DuPHOS e BPE sviluppati da Burk.⁸



Successivamente, verso la metà degli anni '80, Noyori e Takaya hanno introdotto la difosfina binaftilica BINAP, che costituisce uno dei leganti chirali più versatili per la catalisi asimmetrica.⁹ Questo ausiliario chirale, ottenuto per risoluzione del racemo o per trasformazione del binaftolo enantiopuro, rappresenta un legante standard delle reazioni di idrogenazione asimmetrica catalizzata da rutenio e costituisce, inoltre, un modello per tutta una serie di leganti difosfanici atropoisomerici, che possono essere visti come minori variazioni strutturali del BINAP.



Anche altri leganti fosfinici bidentati, quali PhennPhos¹⁰ e derivati del ferrocene come JosiPhos¹¹ e FerroPhos,¹² sono risultati particolarmente efficienti nelle reazioni di idrogenazione asimmetrica (Figura 5).

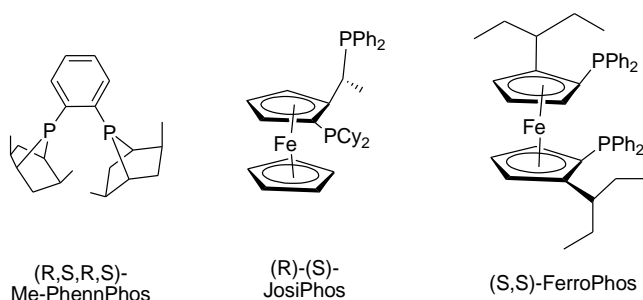


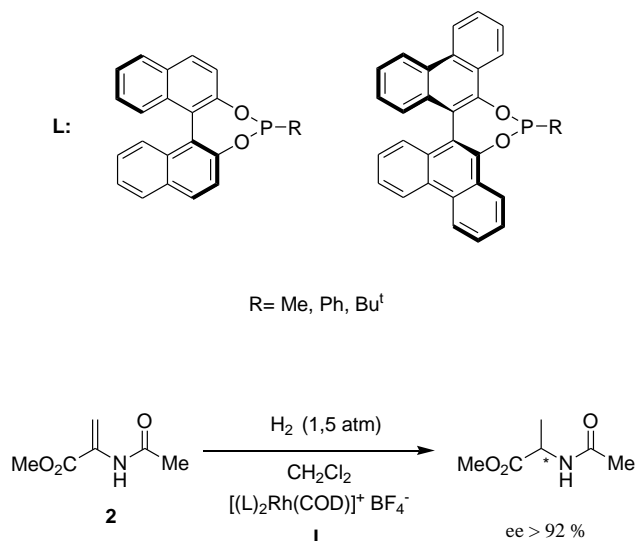
Figura 5 Esempi leganti fosfinici bidentati.

Per molto tempo i leganti bidentati hanno ricoperto una posizione di superiorità rispetto ai leganti monodentati. Infatti, poiché la rotazione attorno al legame metallo-atomo donatore risulta impedita, il legante bidentato conferisce una maggiore omogeneità conformazionale al sistema catalitico e riduce così il numero di conformazioni possibili per gli stati di transizione diastereoisomerici, che di fatto si traduce in una maggiore discriminazione tra i due stati di transizione che conducono ai due enantiomeri del prodotto: tutto ciò è in accordo con le osservazioni sperimentali riportate da Feringa *et al.*, secondo cui i valori di eccesso enantiomerico diminuiscono all'aumentare della flessibilità conformazionale dei leganti bidentati.¹³

Tuttavia alla fine degli anni '90, Pringle ed i suoi collaboratori hanno messo in luce le potenzialità dei sistemi monodentati, riportando ottimi valori di *ee* nella reazione di idrogenazione del metil-2-acetammido acrilato, usando fosfiti monodentati derivati dal 2,2'-binaftolo e dal 9,9'-bifenantrolo (Schema 3).¹⁴

Il crescente interesse verso i leganti al fosforo monodentati rispetto a quelli bidentati può essere giustificato considerando alcuni potenziali vantaggi, come ad esempio procedure di preparazione più semplice, maggiore versatilità strutturale ed inoltre efficienza in termini di

induzione asimmetrica riscontrata soprattutto nelle reazioni di idrogenazione¹⁵ e sostituzione allilica¹⁶.



Schema 3 Idrogenazione del metil-2-acetammido acrilato con i leganti L.

L'evidente versatilità dei leganti al fosforo ha fornito un enorme impulso alla sintesi e allo studio di questi composti che, a seconda dei sostituenti presenti sull'atomo di fosforo, presentano diverse caratteristiche steriche ed elettroniche e possono essere suddivisi in: fosfiti (3P-O), fosforamiditi (2P-O/1P-N), fosfoniti (2P-O/1P-C) e fosfiniti (1P-O/2P-C).¹⁷ La maggior parte di questi leganti possiede una struttura ciclica in cui l'atomo di fosforo è un componente dell'anello eterociclico, al fine di aumentare la loro stabilità. Questi leganti sono stati ampiamente utilizzati in molte trasformazioni asimmetriche catalizzate da metalli di transizione e, in particolare negli ultimi anni l'attenzione è stata rivolta verso due classi di leganti al fosforo monodentati, i fosforamiditi¹⁸ ed i fosfiti¹⁹.

1.2.1. Fosforamiditi

I fosforamiditi sono composti al fosforo trivalente che possiedono due legami P-O ed un legame P-N. I sostituenti sull'atomo di fosforo possono formare o meno un anello eterociclico, come mostrato in Figura 6. I composti di tipo II derivano dai dioli, mentre i composti di tipo III vengono preparati a partire dagli amminoalcol (Figura 6).²⁰

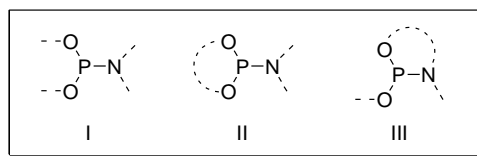
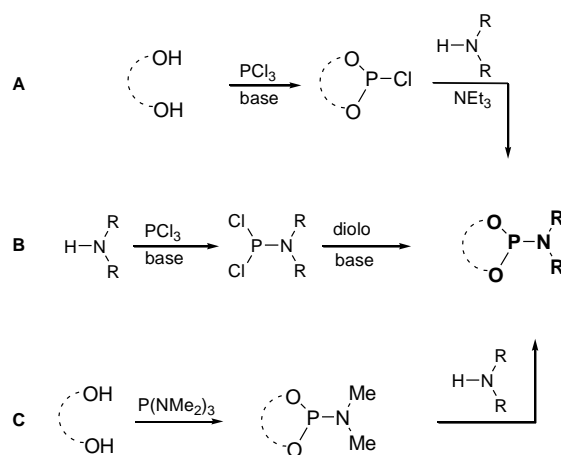


Figura 6 Strutture di differenti fosforamiditi.

Le proprietà elettroniche dei fosforamiditi dipendono dai sostituenti presenti sull'atomo di fosforo e, in particolare, la capacità del legante di agire come sistema π -accettore aumenta con l'elettronegatività dei sostituenti presenti sull'atomo di fosforo. Inoltre la presenza di una coppia elettronica non condivisa sugli atomi P e N, consente la formazione di un legame dativo con il centro metallico a cui si coordina il legante.

Questi leganti possono essere preparati seguendo tre strategie sintetiche, che comprendono (Schema 4): *a*) conversione del diolo in clorofosfito e successivo spostamento del cloruro da parte dell'ammina in modo S_N^2 ; *b*) conversione dell'ammina in bisclorofosforamidito e successiva reazione con il diolo; *c*) impiego dell'esametilfosforammide per la trasformazione del diolo nel corrispondente fosforamidito, che può essere utilizzato come tale o posto a reagire in presenza di un'ammina in ambiente basico per ottenere un differente fosforamidito.²⁰



Schema 4 Sintesi fosforamiditi.

Questi leganti hanno trovato largo impiego soprattutto come promotori chirali di molte reazioni asimmetriche ed alcuni dei numerosi composti riportati in letteratura sono mostrati in Figura 7.

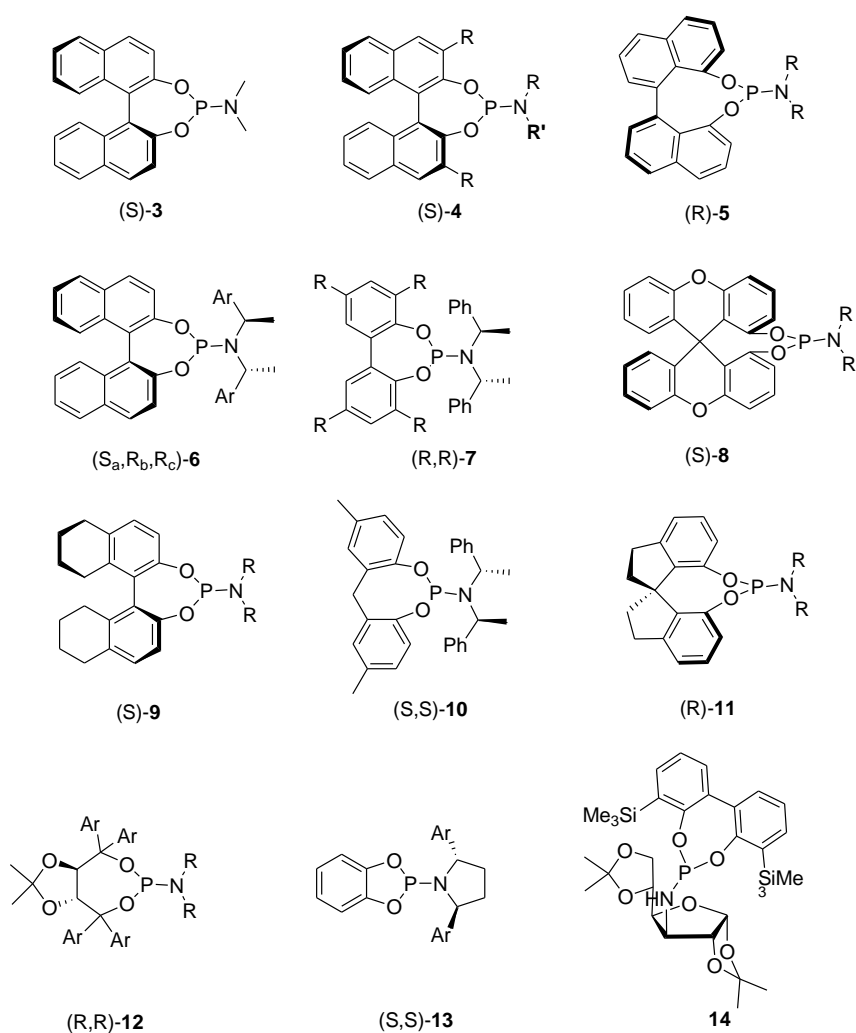


Figura 7 Fosforamiditi chirali: esempi di leganti frequentemente usati in catalisi asimmetrica.

In particolare i fosforamiditi derivanti dal binaftolo si sono dimostrati particolarmente versatili nelle reazioni di idrogenazione asimmetrica per l'ottenimento di α e β ammino acidi, acidi β -arilpropionici, esteri, ammine, e composti eterociclici (Figura 8).^{21, 22}

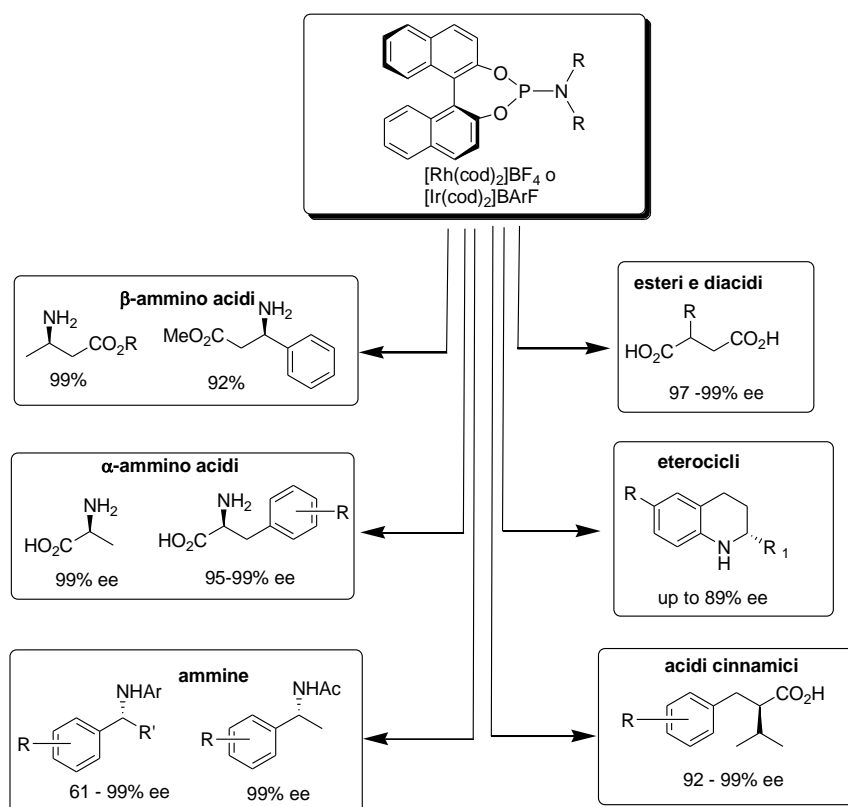
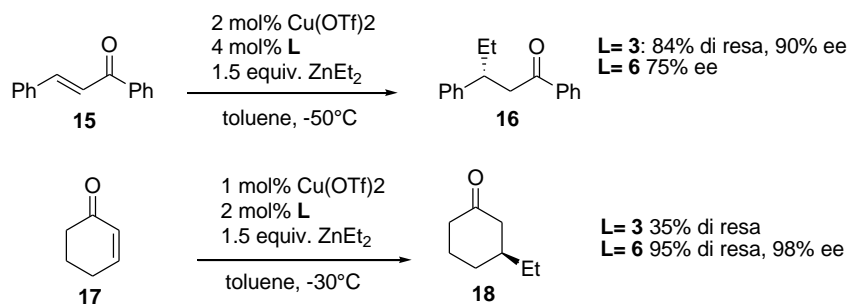


Figura 8 Impiego dei fosforammiditi nell'idrogenazione di varie classi di substrati.

Il primo esempio dell'impiego di questi leganti in catalisi asimmetrica è stato riportato nel 1994 da Feringa *et al.* nella reazione di addizione coniugata di dialchilzinco ad enoni, catalizzata da complessi di rame (II) con leganti fosforammiditi derivanti dal binaftolo. In queste condizioni sono stati ottenuti valori di eccesso enantiomerico fino al 98 % (Schema 5).^{23,24}



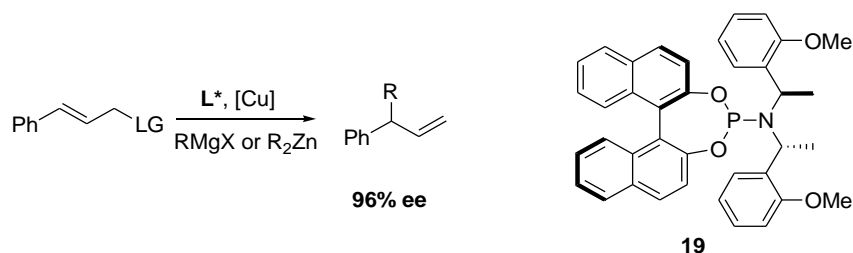
Schema 5 Addizione asimmetrica coniugata, Cu-catalizzata, di dietilzinco ad enoni ciclici e aciclici.

In seguito, leganti fosforamiditi monodentati sono stati impiegati in reazioni di addizione coniugata di diversi reagenti organometallici, come dialchilzinco, reattivi di Grignard, reagenti trialchilalluminio, acidi aril boronici, su una serie di substrati quali enoni ciclici e aciclici, immine, nitroalcheni, immidi, piperidoni, lattoni, etc.^{25,26}

Un'altra importante trasformazione in cui questi leganti si sono dimostrati particolarmente efficienti, è rappresentata dalla reazione di sostituzione allilica asimmetrica.

In letteratura sono presenti numerosi esempi a riguardo, che si differenziano per la natura del metallo impiegato come catalizzatore (Cu, Ir, o Pd) e, per il tipo di reagente nucleofilo utilizzato.^{27, 28, 29}

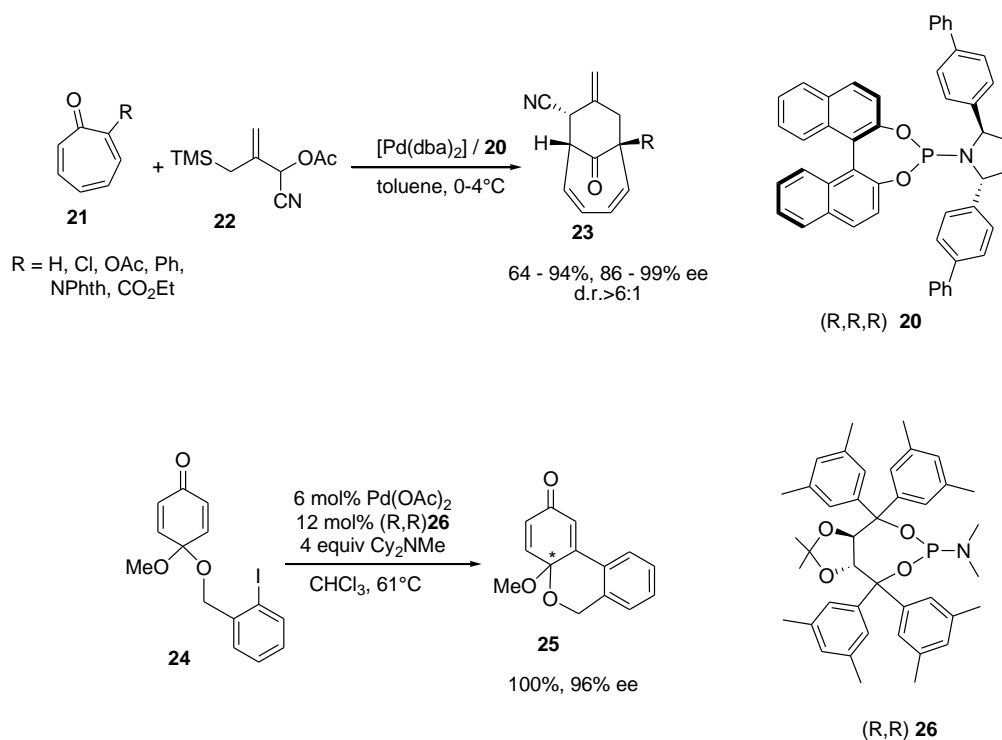
In particolare, impiegando il legante **19**, Alekaxis *et al* hanno riportato ottime rese ed elevate enantioselettività nella reazione di alchilazione allilica, in catalisi di rame, impiegando come agenti nucleofili reagenti di Grignard o organozinco (Schema 6).³⁰



Schema 6 Sostituzione allilica asimmetrica. L'abbreviazione LG sta per *leaving group* che significa "gruppo uscente".

Ottimi risultati sono stati ottenuti anche nella reazione di cicloadizione riportata nello Schema 7 in cui, l'impiego del legante (aR, R, R) **20** ha permesso di ottenere il derivato biciclico **23** in buone rese e con eccellenti enantio- e diastereoselettività.³¹

L'utilizzo, invece, del legante fosforoamidito derivato del taddolo (R, R) **26**, nella reazione tipo Heck intramolecolare sul composto **24**, ha condotto in modo quantitativo al corrispondente prodotto ciclico **25**, con una enantioselettività del 96 % (Schema 7).³²

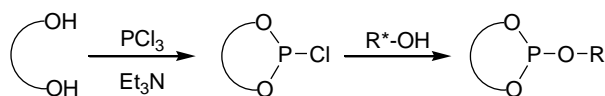


Schema 7 Reazione di cicloaddizione catalizzata da palladio in presenza del legante **20**. Reazione tipo Heck intramolecolare di **24** in catalisi di palladio con il legante **26**.

1.2.2. Fosfiti

I fosfiti sono composti a base di fosforo trivalente, caratterizzati dalla presenza di tre legami P-O che riducono la tendenza dell'atomo di fosforo ad ossidarsi conferendogli, quindi, una maggiore stabilità agli agenti atmosferici rispetto ai fosforammiditi. Inoltre, la presenza di tre atomi di ossigeno aumenta le proprietà π -accettori dell'atomo di fosforo rispetto alle altre classi di leganti a base di fosforo(III).

Il metodo di preparazione più utilizzato per la sintesi dei fosfiti, prevede la formazione *in situ* di un clorofosfito, per reazione di un diolo con il tricloruro di fosforo in presenza di una base, e successiva reazione di questo intermedio sintetico con un alcol che, attraverso un processo di tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ sull'atomo di fosforo, conduce al fosfito finale (Schema 8).³³

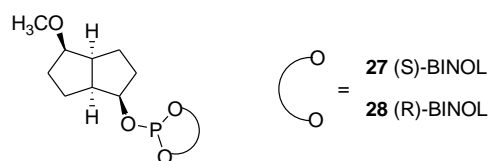


Schema 8 Schema generale di sintesi dei fosfiti.

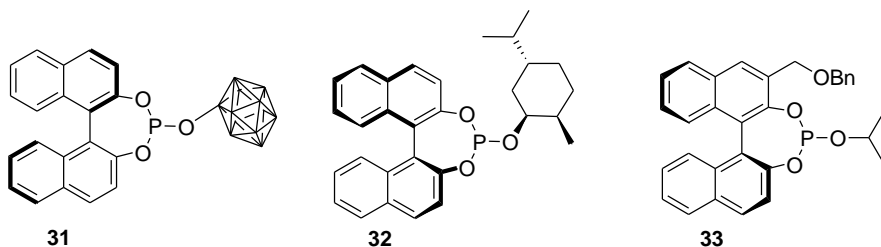
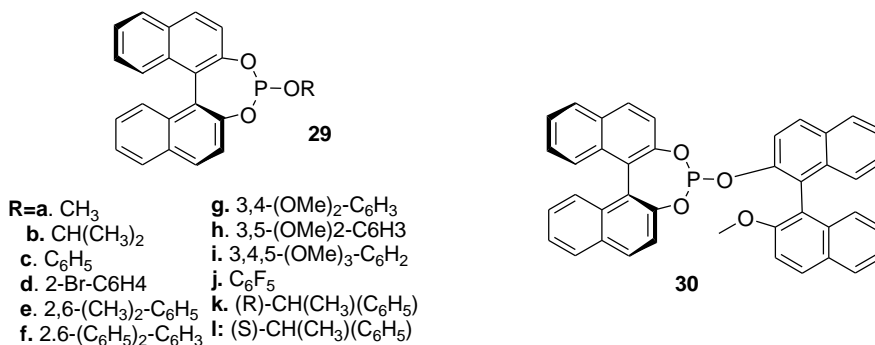
La presenza in natura di un'ampia varietà di composti chirali enantiopuri, aventi uno o più gruppi ossidrilici, consente la preparazione di un grande numero di fosfiti stereodefiniti, dotati di diverse caratteristiche strutturali. Questa opportunità si è tradotta nel tempo in un crescente numero di leganti proposti e utilizzati in catalisi asimmetrica.

Da un punto di vista applicativo, agli inizi degli anni '90 i fosfiti hanno trovato largo impiego come leganti nelle reazioni di addizione coniugate catalizzate da rame;³⁴ anche se negli ultimi anni il loro utilizzo è stato esteso a molte reazioni catalitiche, quali in particolare: idrogenazione asimmetrica di olefine funzionalizzate e sostituzione alillica asimmetrica.

Reetz³⁵ *et al* hanno riportato risultati eccellenti (*ee* >98 %) nella reazione di idrogenazione del dimetilitaconato catalizzata da Rh, impiegando come leganti i fosfiti monodentati



27 e **28**. Il successo del lavoro di Reetz ha stimolato la ricerca di nuovi fosfiti monodentati, che sono stati suddivisi in quattro classi: (a) leganti a base di tartrato, (b) derivati del Taddolo, (c) leganti a base di binaftolo e (d) quelli derivanti dal bifenolo. Tra questi, in particolare, i leganti monofosfito **29** derivanti dal binaftolo, hanno condotto ad ottimi valori di enantioselettività nelle reazioni di idrogenazione asimmetrica di molti substrati (Figura 9).^{36, 37}



segue

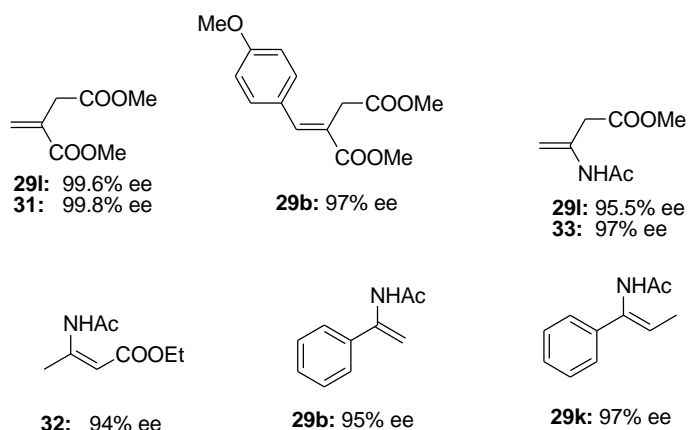
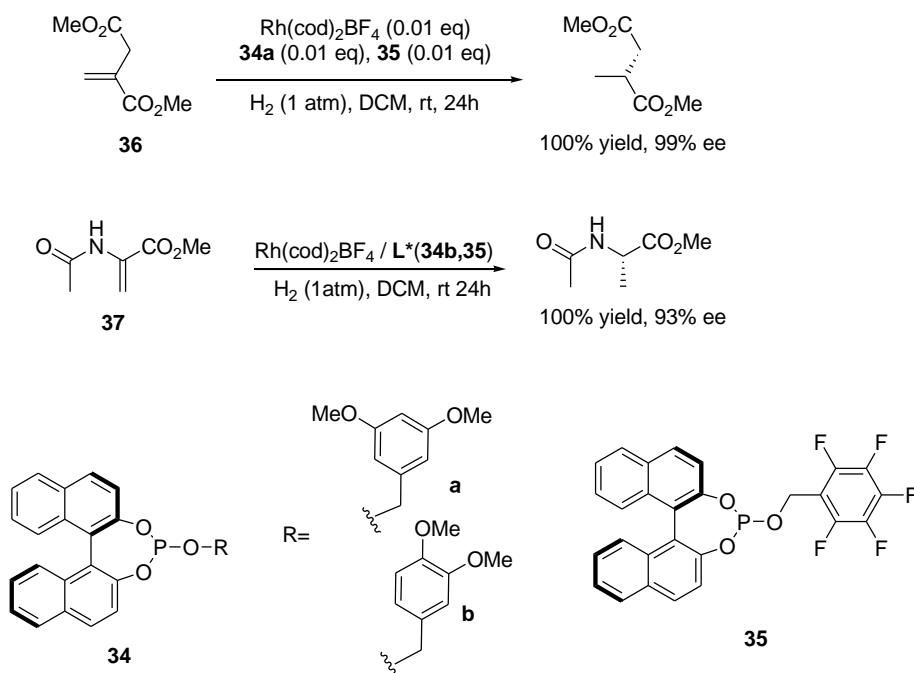


Figura 9 Leganti monofosfito impiegati nell'idrogenazione asimmetrica.

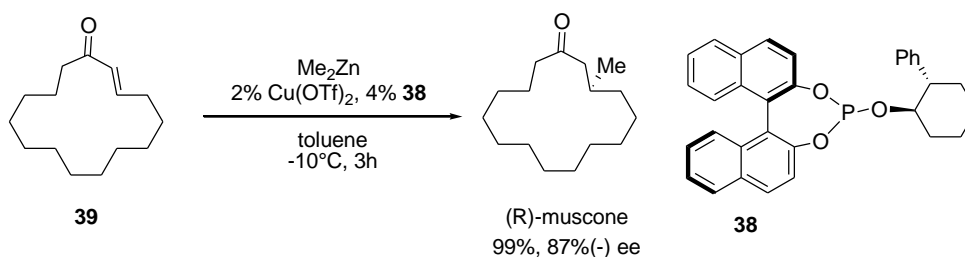
Valori di enantioselettività molto elevata sono stati ottenuti anche impiegando combinazioni di fosfiti differenti: un esempio di questa strategia è rappresentato dall'utilizzo come leganti di etero-combinazioni dei derivati pentafluoro benzil- e metossilbenzil-binaftil fosfiti nelle reazioni di idrogenazione, catalizzate da rodio, del dimetilitaconato e del metil acetammido acrilato, che hanno condotto a valori di *ee* superiori al 93 % (Schema 9).³⁸



Schema 9 Eterocombinazioni di fosfiti nell'idrogenazione asimmetrica dei substrati 36 e 37.

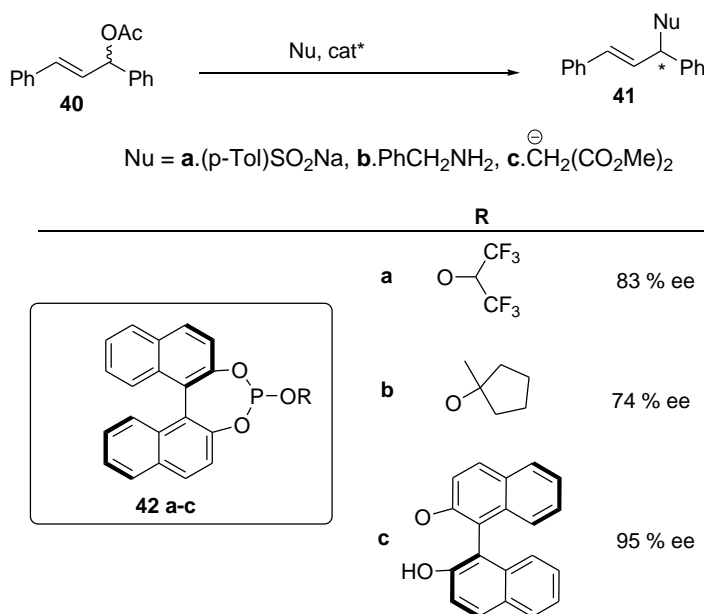
I fosfiti a base di binaftolo hanno condotto ad ottimi risultati anche nelle reazioni di addizione coniugata di dialchilzinco ad enoni, catalizzate da complessi di rame (II). Un esempio a riguardo è stato riportato da Alexakis³⁹ che, impiegando il legante **38**, ha realizzato

l'addizione 1,4 del dimetilzinco sul ciclopentadecenone (**39**), ottenendo l'(*R*)-muscone con un *ee* dell'87 % (Schema 10).



Schema 10 Addizione asimmetrica coniugata del dimetilzinco sul ciclopentadecenone (**39**), in presenza del legante **38**.

Un'altra reazione in cui questi leganti hanno trovato ampia applicazione è la reazione di sostituzione alilica asimmetrica catalizzata da palladio. In particolare, l'impiego di leganti monofosfito a base di binaftolo **42a-c** nella reazione di sostituzione alilica dell' (*E*)-1,3-difenil allil acetato, ha permesso di ottenere il prodotto finale con valori di *ee* superiori al 95 % (Schema 11).⁴⁰



Schema 11 Sostituzione alilica catalizzata da palladio dell'acetato di (*E*)-1,3-difenil allil con diversi nucleofili, in presenza dei leganti **42 a-c**.

Anche i fosfiti **43-45** derivanti dai carboidrati, hanno riportato eccellenti valori di enantioselettività nelle reazioni di idrogenazione catalizzate da rodio di carbossilati vinilici, deidroamminoacidi ed enammidi (Figura 10).⁴¹

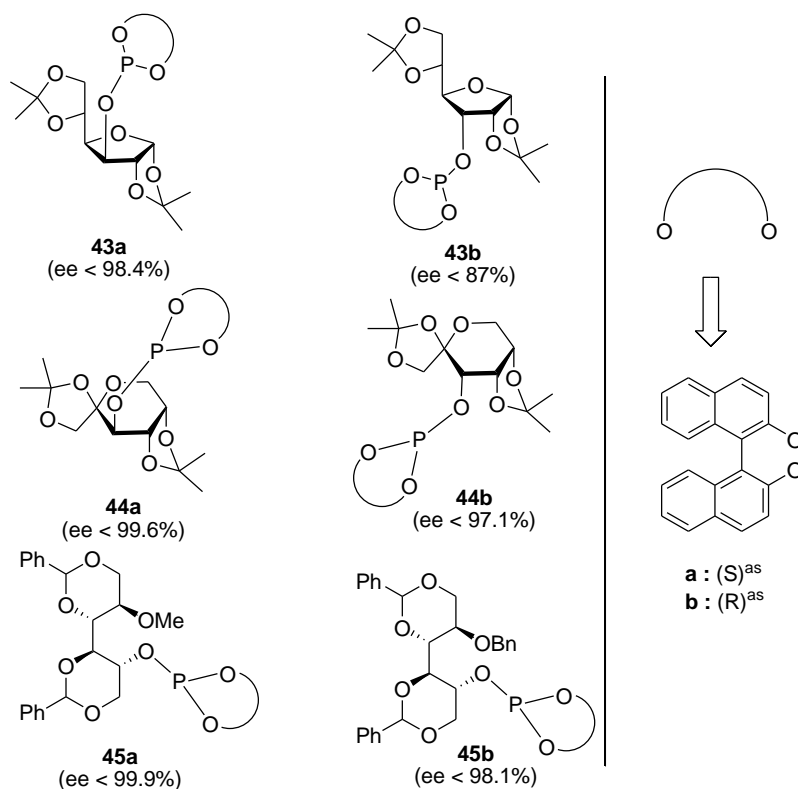
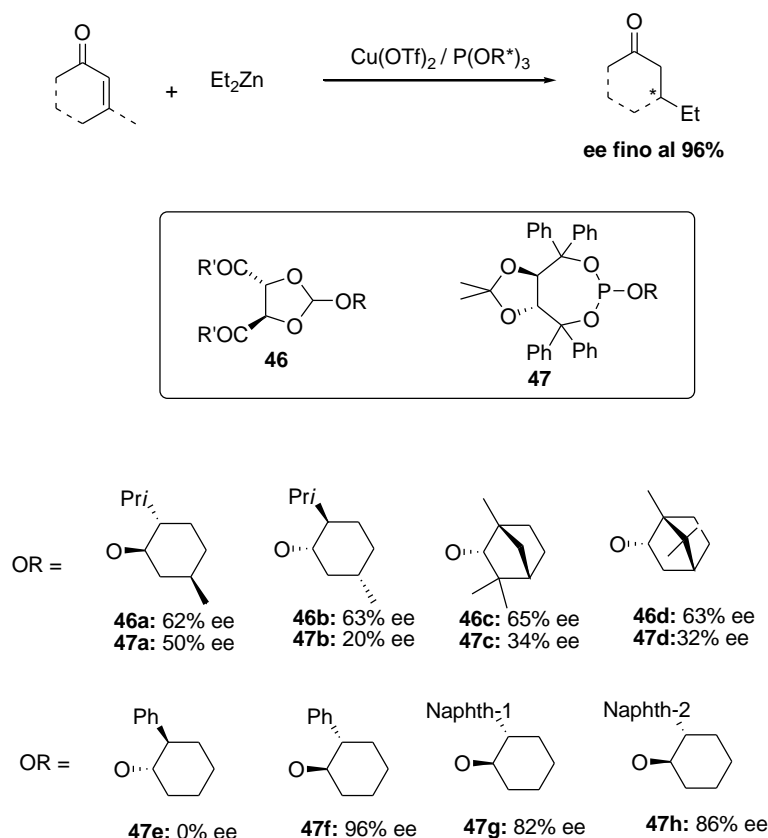


Figura 10

Esempi di leganti fosfiti derivati dei carboidrati 43-45, impiegati nelle reazioni di idrogenazione catalizzate da rodio di carbossilati vinilici, deidroamminoacidi ed enammidi.

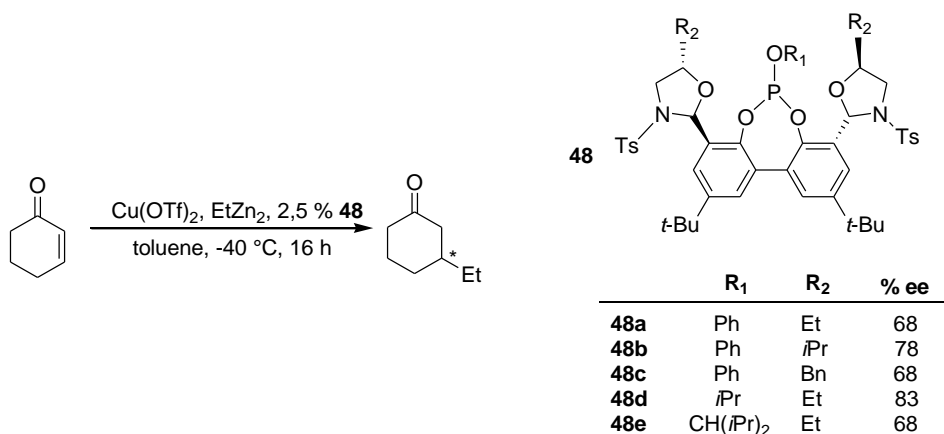
Per quanto riguarda le classi di fosfiti monodentati a base di taddolo e tartrato sono state riportate buone enantioselettività nelle reazioni di addizione coniugata di dietilzinco su enoni, catalizzate da complessi di rame (II) con i leganti **46** e **47** (Schema 12).⁴²



Schema 12 **Reazione di addizione asimmetrica coniugata di dietil zinco ad enoni ciclici e aciclici, catalizzata da Cu, con i leganti fosfiti a base di tartrato e taddolo.**

Rispetto ai leganti derivanti dal tartrato, quelli a base di taddolo sono costituiti da due porzioni chirali: il taddolo e l'alcol. Questa caratteristica stereochimica genera in questi leganti un forte effetto *matched/mismatched* tra le due porzioni chirali, secondo cui il legante **47f** promuove la reazione di addizione al cicloesenone con un *ee* del 96 % (effetto *matched*), mentre il suo diastereoisomero **47e** porta alla formazione di un prodotto racemo (effetto *mismatched*).⁴³

Un'altra classe di fosfiti monodentati sono quelli di tipo bifenilico impiegati in diverse reazioni catalitiche; un esempio a riguardo è rappresentato dai derivati di **48** che hanno condotto ad un'elevata enantioselettività (valori di *ee* > 85 %) nella reazione di addizione coniugata di dietil zinco ad enoni, catalizzata da rame (Schema 13).⁴⁴



Schema 13 Impiego del legante **48** nell'addizione coniugata del dietilzinco al cicloesenone, catalizzata da rame.

1.2.3. Diammidofosfiti

Il successo dei leganti al fosforo monodentati, come fosfiti e fosforammiditi, ha stimolato la ricerca e lo sviluppo di nuovi leganti. In particolare, negli ultimi anni è stata investigata la sintesi e l'applicazione di nuovi leganti al fosforo trivalente, i diammidofosfiti.

Questi leganti sono caratterizzati dalla presenza di due legami P-N, incorporati all'interno di un anello fosfolidinico, ed un legame esociclico P-O.

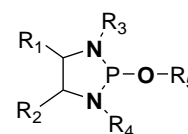
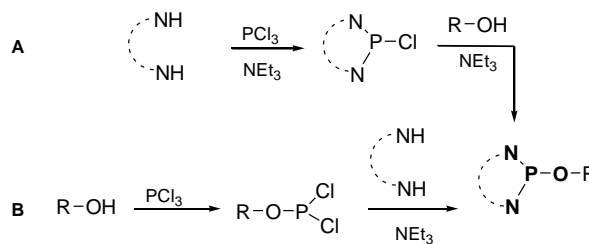


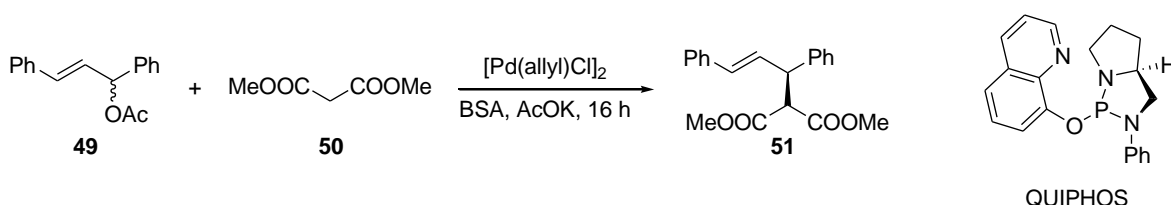
Figura 11 Struttura generale dei diammidofosfiti

La possibilità di variare il tipo di sostituito, non solo sull'atomo di fosforo ma anche sull'azoto, consente un elevato controllo delle caratteristiche steriche ed elettroniche di questi leganti.⁴⁵ Rispetto agli altri leganti al fosforo, accennati in precedenza, come fosfiti e fosforammiditi in cui l'atomo di fosforo è legato a due atomi di ossigeno endociclici, la presenza di due atomi di azoto aumenta l'ingombro sterico attorno all'atomo di fosforo e incrementa la sua densità elettronica.⁴⁶ Questi leganti possono essere preparati seguendo due strategie sintetiche, che comprendono (Schema 14):^{17,47} *a*) conversione della diammina in clorofosforammidito e successivo attacco tipo S_N² da parte dell'alcol sull'atomo di fosforo; *b*) conversione dell'alcol in clorofosfito e successiva reazione con la diammina.



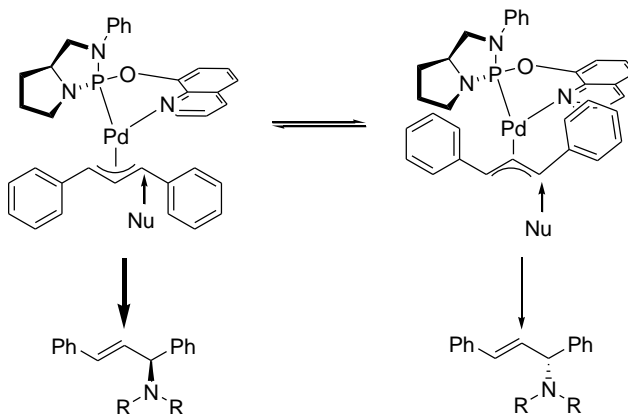
Schema 14 Strategie sintetiche per la preparazione dei diammidofosfiti.

Uno dei primi esempi di trasformazione asimmetrica promossa da leganti diammidofosfito, risale al 1997, quando Buono *et al.* hanno impiegato il legante QUIPHOS per catalizzare la reazione di addizione in posizione allilica del dimetilmalonato sull'acetato dell'(E)-1,3-difenil-2-propenile (**49**), in presenza della bis-trimetilsilil acetammide (BSA), che ha permesso di ottenere conversioni totali e valori di *ee* dell'85 % (Schema 15).^{48,49}

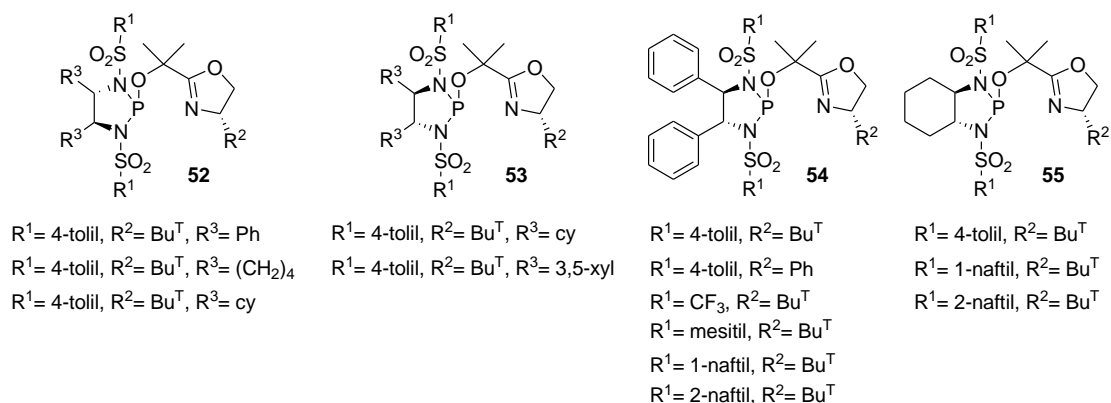


Schema 15 Reazione di addizione allilica asimmetrica di **50** su **49** con il legante QUIPHOS, in catalisi di palladio.

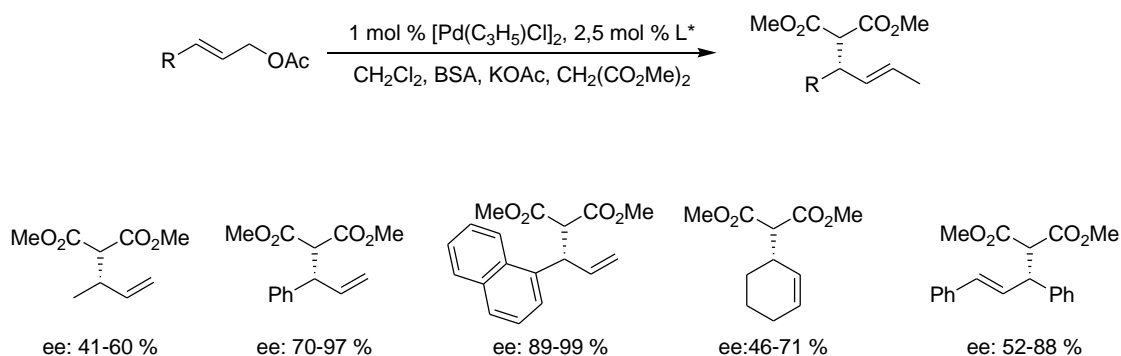
Negli anni seguenti sono state eseguite altre prove di catalisi impiegando, nella reazione precedente (vedi Schema 15), ammine secondarie di natura alchilica e aromatica come nucleofili e riportando ottimi valori di conversione ed un'elevata enantioselettività.⁵⁰ L'efficienza di questi leganti dipenderebbe, secondo gli autori, dall'ingombro sterico offerto dall'anello pirrolidinico che costringe il sistema allilico ad un'unica orientazione. In questo modo, lo stadio che determina l'enantioselettività della reazione è rappresentato dall'attacco del nucleofilo al complesso allilico- π , che avviene preferenzialmente in posizione *trans* al miglior accettore π ($P \gg N$). Infatti, le proprietà π -accettori del fosforo rendono il carbonio allilico elettron-povero, guidando l'attacco del nucleofilo.⁵¹



Negli stessi anni anche Pfaltz⁵² si è occupato dello studio di nuovi leganti diammidofosfito contenenti un gruppo bis-(*N*-solfonilammino)fosfina.



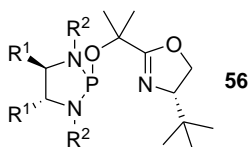
Questi leganti presentano due centri stereogenici sull'anello diazafosfolidinico che, rendendo chirale l'ambiente vicino alla sfera di coordinazione del centro metallico, incrementando la loro capacità di trasferire l'informazione chirale al substrato prochirale. I leganti di Pfaltz **52-55** sono stati impiegati in alcune reazioni di catalisi asimmetrica: un esempio a riguardo è rappresentato dalla reazione di alchilazione allilica asimmetrica del dimetilitaconato (**50**) su substrati olefinici di diversa struttura. La reazione è stata condotta in presenza di palladio ed ha permesso di ottenere i prodotti finali con rese quantitative e valori di eccesso enantiomerico compresi tra 41 ed il 97 % a seconda del tipo di substrato (Schema 16).⁵³



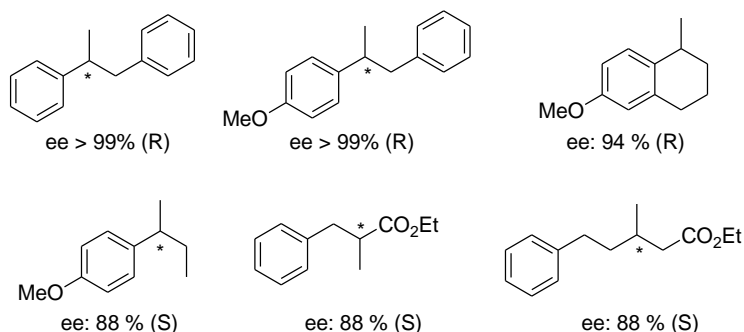
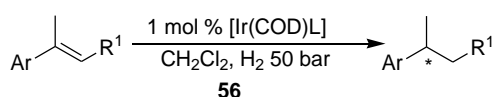
Schema 16

Reazione di alchilazione allilica di diversi substrati con i leganti **52-55**.

Ottimi risultati, sia in termini di resa che di eccesso enantiomerico, sono stati ottenuti anche nell'idrogenazione di olefine catalizzata da iridio (Schema 17).^{53b}

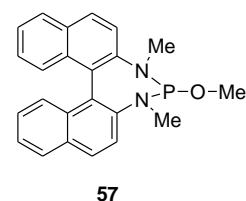


- | | | |
|---|--|---|
| a | R ¹ = Ph | R ² = 3-OMe-C ₆ H ₄ |
| b | R ¹ = Ph | R ² = 4-OMe-C ₆ H ₄ |
| c | R ¹ = Ph | R ² = 4-Bu ^t -C ₆ H ₄ |
| d | R ¹ = Ph | R ² = 4-Ph-C ₆ H ₄ |
| e | R ¹ = Ph | R ² = 2-naftil |
| f | R ¹ = Ph | R ² = 1-naftilmetil |
| g | R ¹ = (CH ₂) ₂ | R ² = 4-Me-C ₆ H ₄ |



Schema 17 Reazione di idrogenazione in catalisi di iridio con il legante 56.

Nel 2003 Reetz⁵⁴ *et al.* si sono occupati della sintesi del legante diammidofosfito **57** derivante dall'1,1'-binaftil-2,2'-diammina. Questo legante è stato impiegato nella reazione di idrogenazione del dimetilitaconato (**50**) catalizzata da rodio, che ha permesso di ottenere buoni valori di conversione ma con una scarsa enantioselettività.



Molto più recentemente Reetz e Grailov hanno proposto la sintesi e l'applicazione in catalisi asimmetrica di leganti diammidofosfito tipo QUIPHOS, mono e bidentati, impiegando come alcol chirale l'(R)- e l'(S)-BINOL (Figura 12).⁵⁵

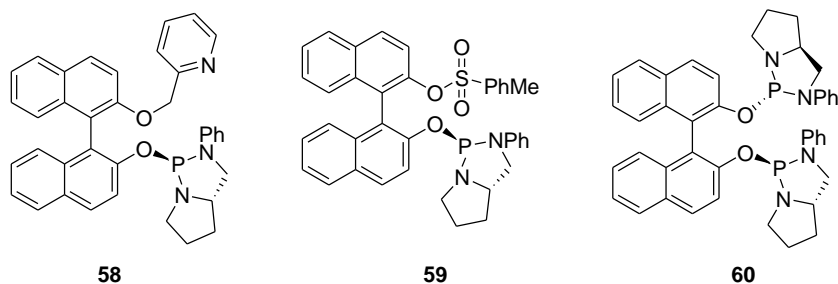
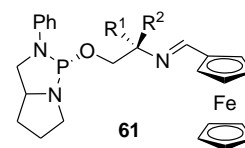


Figura 12 Leganti diammidofosfito derivati del QUIPHOS.

In particolare, i leganti **58-60** sono stati impiegati nella reazione di sostituzione alillica, catalizzata da palladio, di diversi nucleofili sull'acetato dell'(E)-1,3-difenil-2-propenile (**49**) e, nella reazione di idrogenazione asimmetrica del dimetilitaconato (**50**) in catalisi di rodio. Tuttavia, mentre nella prima reazione tutti e tre i leganti **58-60** si sono mostrati efficienti sia in termini di produttività che di enantioselettività, nel caso della reazione di idrogenazione, invece, solo il legante bidentato **60** è risultato essere più efficiente in termini di induzione asimmetrica. Infatti, il suo impiego nella reazione di idrogenazione ha permesso di ottenere eccessi enantiomerici superiori al 99 %.⁵⁵

Negli stessi anni anche Gravidov⁵⁶ ha riportato la sintesi di una serie di leganti tipo QUIPHOS, come il legante **61** derivato dalla (2-anilinometil)pirrolidina, ottenendo ottimi risultati in termini di enantioselettività nella reazione di sostituzione alillica catalizzata da palladio.



Successivamente, grazie alla possibilità di variare la porzione esociclica OR di questi leganti, sono stati preparati tutta una serie di derivati diazafosfolidinici (Figura 13), che sono stati in seguito impiegati in diverse reazioni di catalisi asimmetrica, quali la sostituzione alillica catalizzata da palladio, l'idrogenazione di olefine catalizzata da rodio, l'addizione coniugata di dietilzinco al cicloesenone catalizzata da rame e l'addizione di acidi arilboronici al cicloesenone catalizzata da rodio.^{57,58,59,60,61,62}

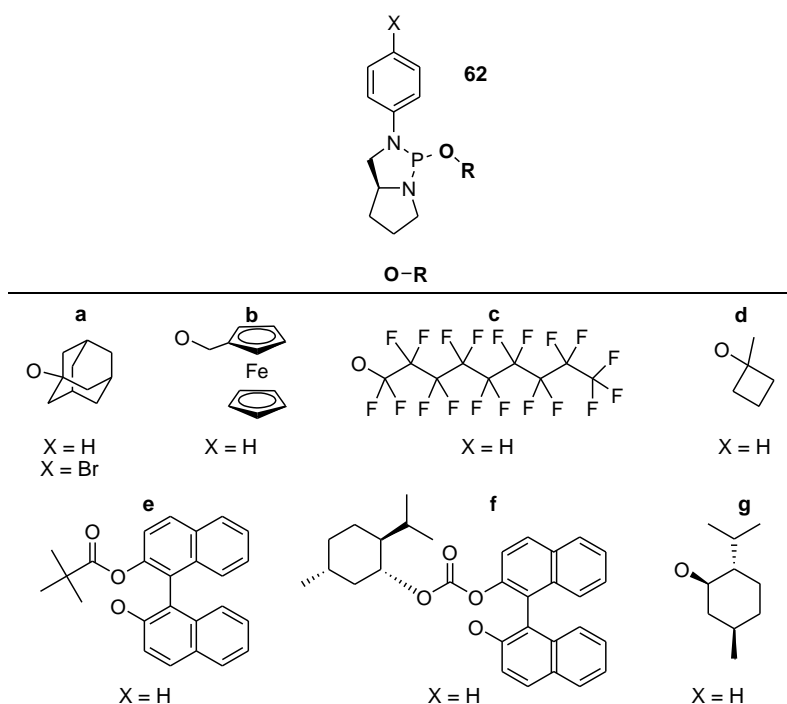
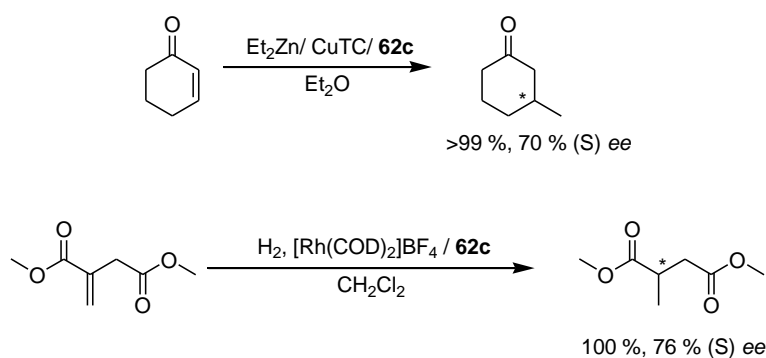


Figura 13 Esempi di leganti di tipo diazafosfolidinico.

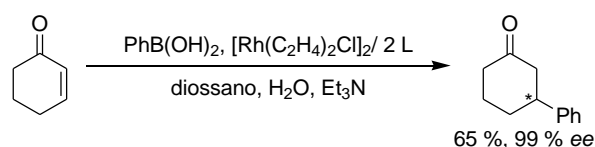
In particolare, nella reazione di sostituzione allica catalizzata da palladio in presenza di leganti di tipo diazafosfolidinico **62**, sono stati ottenuti ottimi risultati sia in termini di resa che di enantioselettività; viceversa nelle altre reazioni asimmetriche, che hanno visto l'impiego di questi leganti, i valori di eccesso enantiomerico sono stati inferiori.

A tal proposito, nella reazione di idrogenazione del dimetilitaconato (**50**) e nella reazione di addizione del dietilzinco al cicloesenone, impiegando il tiofenilcarbossilato di rame (I) (CuTC) come precursore catalitico, il legante più efficiente è risultato essere **62c**, con il quale il prodotto finale è stato ottenuto in alte rese ed elevati eccessi enantiomerici (Schema 18).⁵⁹



Schema 18 Reazione di addizione del dietilzinco al cicloesenone con il legante **62c**. Reazione di idrogenazione del dimetilitaconato con il legante **62c**.

Nella reazione di addizione dell'acido fenilboronico al cicloesenone, i risultati migliori sono stati ottenuti impiegando il legante **62f** (vedi Figura 13), che ha permesso di ottenere eccessi enantiomerici fino al 99 % (Schema 19).⁶¹



Schema 19 Reazione di addizione dell'acido fenilboronico al cicloesenone catalizzata da rodio in presenza del legante **62f**.

A partire dal 2010 anche Rocamora⁶³ *et al.* si sono interessati alla sintesi e all'applicazione in catalisi asimmetrica di una serie di leganti diammidofosfito funzionalizzati

con lo ione imidazolio e derivati dall'(*S,S*)-*N,N'*-dibenzil-1,2-cicloesandiammina **63** e dall'(*R*)-*N,N'*-dimetil-1,1'-binaftil-2,2'-diammina **64** (Figura 14):

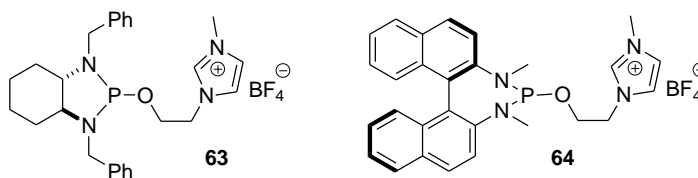
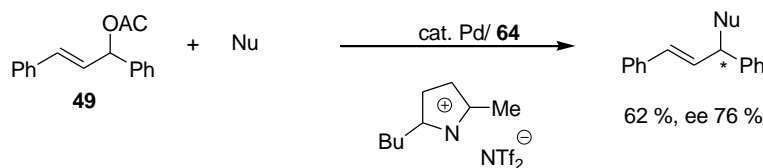


Figura 14 Leganti diammidofosfito funzionalizzati con lo ione imidazolio.

Questi leganti sono stati impiegati nelle reazioni di sostituzione allilica di **49** catalizzata da palladio, impiegando un liquido ionico come solvente. I migliori risultati sono stati ottenuti con il legante **64** in [Pyr] [NTf₂], che ha condotto ad una resa del 62 % ed un eccesso enantiomerico del 76 % (Schema 20):⁶³



Schema 20 Reazione di sostituzione allilica in catalisi di palladio con il legante **64**.

1.3. Leganti al fosforo *tropo*s

Molti dei leganti chirali esaminati fino ad ora, sono caratterizzati dalla presenza di un asse stereogenico attorno al quale è impedita la libera rotazione. Tali composti chirali sono definiti atropoisomerici ed esempi tipici sono il binaftolo (BINOL) e la binaftilfosfina (BINAP) (Figura 15).

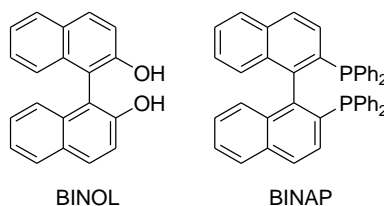
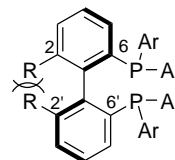


Figura 15 Esempi di composti atropoisomerici.

In queste molecole la presenza di un asse di simmetria “bloccato” rende la barriera energetica rotazionale che separa i due enantiomeri (detti *atropoisomeri*), sufficientemente alta da impedirne la reciproca interconversione a temperatura ambiente. Di conseguenza, gli *atropoisomeri* di un composto sono isolabili e ottenibili per risoluzione della miscela racema.

Viceversa, i sistemi bifenilici, che non possiedono sostituenti ingombranti in prossimità dell’asse stereogenico, cioè con contemporanea sostituzione nelle posizioni 2,2' e 6,6' (ad esempio 1'(R)-BIPHEMP)



(R)-BIPHEMP

In questo caso, si parla di molecole flessibili o *tropos*, come nel caso del BIPOL e BIPHEP (Figura 16): questi leganti, al contrario dei derivati *atropoisomerici*, non possono essere usati come induttori di chiralità perché esistendo come miscela di enantiomeri in rapido equilibrio, non sono in grado di conservare in maniera permanente l’informazione chirale. Un loro impiego, come leganti chirali, in catalisi asimmetrica richiede quindi un processo di attivazione che innalzi la barriera energetica di interconversione di un enantiomero nell’altro.

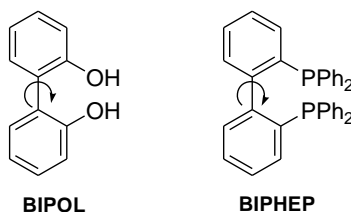


Figura 16 Esempi di leganti *tropos*.

A tal proposito, la prima strategia di “attivazione asimmetrica dei leganti *tropos*” è stata messa a punto da Mikami:⁶⁴ combinando all’interno della sfera di coordinazione di un centro metallico un legante *tropos* con un legante chirale enantiomericamente puro e stereochimicamente stabile, capace di trasferire l’informazione chirale al sistema *tropos* durante il processo di complessazione. In particolare, il processo di attivazione asimmetrica può aver luogo attraverso due possibili meccanismi di attivazione: selettiva o non selettiva. Nel primo caso, soltanto uno dei due enantiomeri del legante *tropos* reagisce con l’attivatore chirale per ottenere un complesso cataliticamente attivo. Nel secondo caso, invece, entrambi gli enantiomeri *tropos* sono in grado di reagire con l’attivatore chirale, fornendo una miscela (1:1) dei due complessi diastereoisomerici attivati. Nel meccanismo non selettivo, quindi, lo spostamento dell’equilibrio verso una delle due specie attivate è garantito dalla differente

stabilità termodinamica dei due diastereoisomeri, che permette di ottenere solo una delle due specie attivate in quantità prevalente rispetto all'altra (Figura 17).⁶⁴

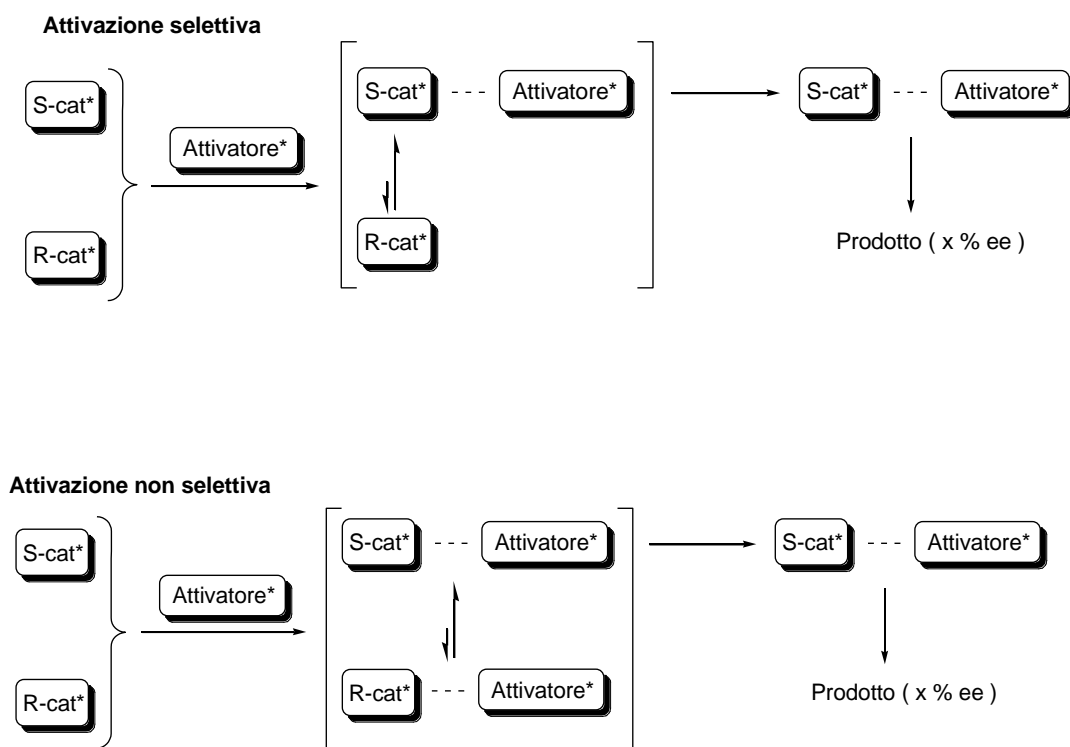


Figura 17 Attivazione asimmetrica dei sistemi *tropos*.

Più recentemente è stata sviluppata un'altra strategia per l'attivazione dei sistemi *tropos*, che prevede la formazione di legami covalenti tra una molecola chirale enantiomericamente pura ed una specie *tropos*, in modo da ottenere due composti diastereoisomerici, il cui equilibrio è spostato verso la conformazione termodinamicamente più stabile.⁶⁵

Tale preferenza conformazionale dipende dalla capacità del “frammento chirale” di agire come attivatore asimmetrico ossia, dalla sua tendenza a trasferire l'informazione chirale alla porzione *tropos*. Inoltre, lo sbilanciamento verso uno o l'altro complesso diastereoisomerico può essere incrementato a seguito della complessazione con il centro metallico (Figura 18).

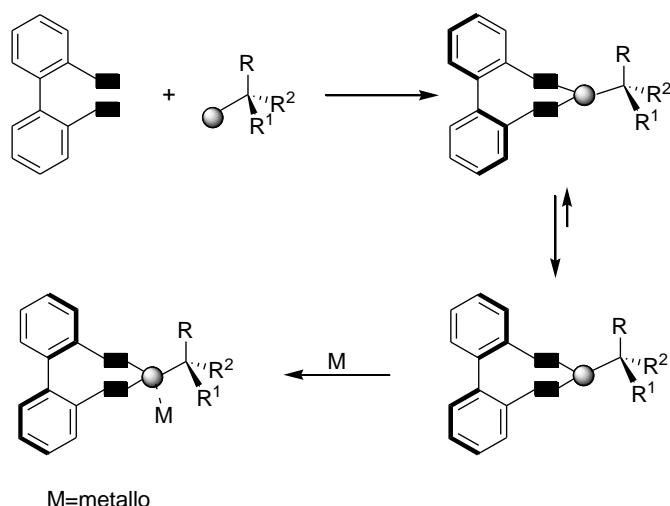
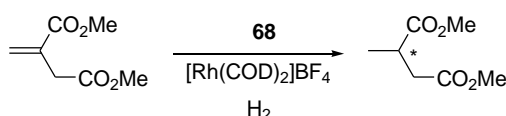
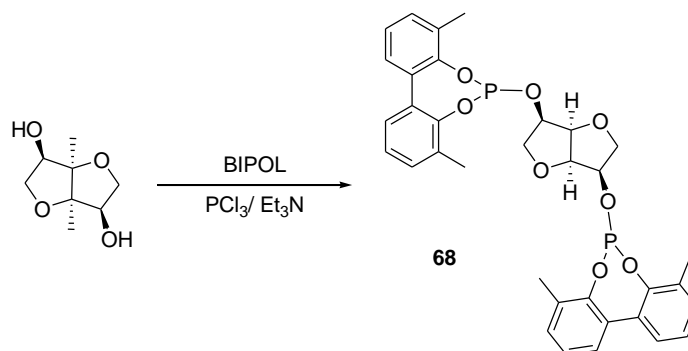


Figura 18 Processo di attivazione dei sistemi *tropos* mediante la formazione di legami covalenti.

Il crescente interesse per questo approccio può essere giustificato considerando i potenziali vantaggi derivanti dall'impiego dei leganti *tropos* rispetto a quelli *atropoisomerici*, in termini di versatilità ed efficienza nel trasferimento dell'informazione chirale. Infatti, mentre l'impiego di leganti *atropoisomerici* in catalisi asimmetrica richiede procedure di risoluzione enantiomerica per l'ottenimento del legante con un'elevata purezza enantiomerica, nel caso dei leganti *tropos* il rapido equilibrio tra le due conformazioni enantiomeriche prima e diastereoisomeriche dopo, in linea di principio, permette l'ottenimento di un prodotto ad elevata purezza diastereoisomerica. Inoltre, è stato osservato che molto spesso, nel meccanismo di attivazione dei leganti *tropos*, il diastereoisomero termodinamicamente più stabile verso il quale si sposta l'equilibrio, è anche quello *matched* il che si traduce in valori di eccesso enantiomerico più alti.

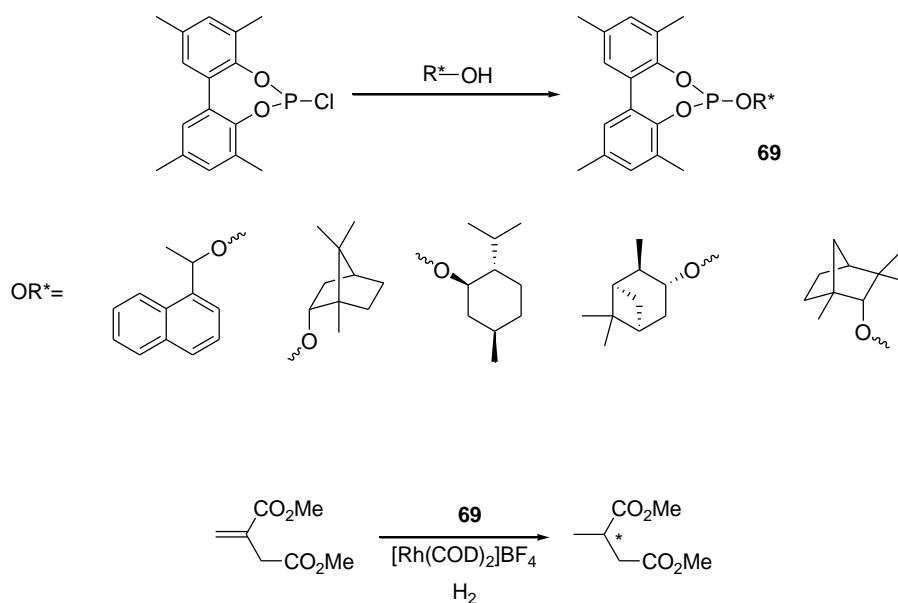
Il primo esempio di attivazione dei leganti *tropos* mediante la formazione di legami covalenti è stato riportato da Reetz⁶⁶ nel 1999, che ha impiegato il prodotto commerciale 1,4:3,6-dianidro-D-mannitolo come attivatore chirale dell'unità flessibile bifenilfosfito.

Il legante bidentato così ottenuti è stato impiegato nella reazione di idrogenazione del dimetilitaconato, che ha permesso di ottenere valori di eccesso enantiomerico superiori al 98% (Schema 21).⁶⁶



Schema 21 Idrogenazione asimmetrica del dimetilitaconato con il legante *tropos* 68.

Qualche anno più tardi Xiao *et al.* hanno riportato l'impiego di una serie di alcol enantiomericamente puri, da impiegare come attivatori chirali nella sintesi di una serie di bifenilfosfiti monodentati. Questi leganti sono stati in seguito impiegati nella reazione di idrogenazione del dimetilitaconato ottenendo *ee* superiori del 75 % (Schema 22).



Schema 22 Idrogenazione del dimetilitaconato in presenza di complessi di Rh(I) con i leganti 69.

Anche altri prodotti naturali, come i carboidrati, sono stati impiegati con successo come attivatori chirali dei leganti *tropos*. In particolare, Claver⁶⁷ *et al* hanno preparato una nuova famiglia di leganti difosfito, legando l'unità flessibile BIPOL al furanosio. Questi derivati sono stati quindi impiegati come leganti chirali nell'idroformilazione asimmetrica di

vinilareni ed hanno permesso di ottenere buoni valori di enantioselettività ($ee > 46\%$) ed elevata regioselettività ($> 99\%$) (Figura 19).

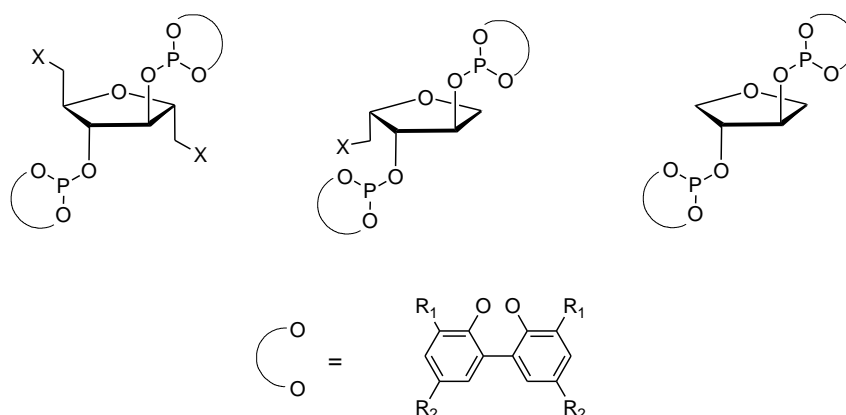


Figura 19 Difosfiti derivati degli zuccheri.

Da questi studi di catalisi è emerso che la presenza sul sistema bifenolico di sostituenti ingombranti nelle posizioni 3,3' e 5,5' aumenta la percentuale di uno dei due diastereoisomeri in equilibrio, che si ottengono per reazione dell'unità *tropos* e l'alcol chirale. Queste modifiche strutturali producono un aumento della barriera energetica rotazionale di interconversione tra i due diastereoisomeri,⁶⁸ senza alterare la natura flessibile del legante *tropos*, e quindi bloccare la rotazione attorno al legame semplice che unisce i due anelli benzenici. Inoltre, la presenza di sostituenti ingombranti sul sistema bifenolico può incrementare la capacità del complesso diastereoisomerico di discriminare una o l'altra faccia del substrato prochirale.

Tra le varie classi di molecole chirali impiegate come attivatori asimmetrici dei composti *tropos*, un posto di rilievo è occupato dagli acidi biliari (Figura 20), che sono prodotti di degradazione del colesterolo presenti nel fegato dei mammiferi.

I rappresentanti principali degli acidi biliari, commercialmente disponibili e a basso costo, sono l'acido colico (**70**) e l'acido deossicolico (**71**), che sono caratterizzati da una struttura chirale concava, in cui i gruppi ossidrilici presenti nella molecola sono rivolti verso l'interno della concavità.

Il diverso intorno chimico attorno a ciascun gruppo ossidrilico, gli impartisce una diversa reattività. Infatti, il gruppo -OH sul carbonio in 3, è disposto in

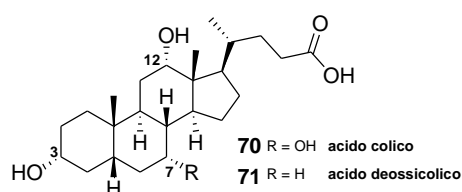


Figura 20 Acido deossicolico **71**, acido colico **70**.

posizione equatoriale e risulta essere il più reattivo e il meno ingombrato stericamente, mentre i gruppi ossidrilici sui carboni 12 e 7 sono, al contrario, disposti entrambi in posizione assiale ed esibiscono una minore reattività. In particolare, il gruppo ossidrilico in posizione 7 è il più ingombrato stericamente.

La differente reattività dei gruppi ossidrilici dei sistemi biliari è stata sfruttata per la sintesi di fosfiti *tropos*⁶⁹, aventi l'atomo di fosforo legato selettivamente ad un diverso gruppo ossidrilico dell'unità biliare. A tal proposito è importante sottolineare che, prima di formare il legame ossigeno-fosforo, è necessario esterificare il gruppo carbossilico dell'acido biliare e proteggere opportunamente il gruppo ossidrilico che non si vuole far reagire.

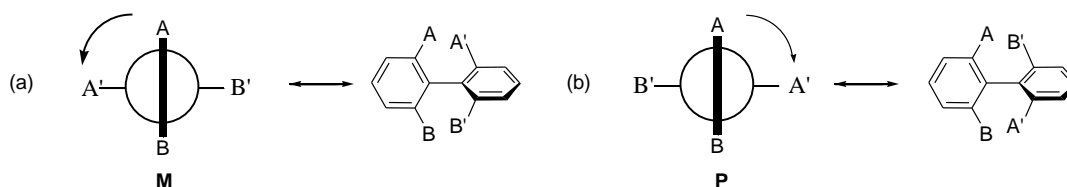
I fosfiti *tropos* dell'acido deossicolico (**71**) sono riconducibili alle strutture generali **72** e **73**; nel caso dell'acido colico (**70**), oltre alla funzionalizzazione dei gruppi –OH in posizione 3 e 12, è da considerare anche quella coinvolgente l'ossidrilico in posizione 7, rappresentata dalla struttura **74** (Figura 21).

Il *core* rigido del sistema biliare impartisce un senso di torsione prevalente all'unità bifenolica, che è stato possibile definire mediante studi di dicroismo circolare e ³¹P NMR.⁵ In particolare:

- l'unità bifenolica del fosfito **72** non ha un senso prevalente di torsione,
- l'unità bifenolica del fosfito **73** ha un senso prevalente di torsione di tipo M,
- l'unità bifenolica del fosfito **74** ha un senso prevalente di torsione di tipo P.¹

È da sottolineare che il senso di torsione dell'unità bi-arilica è influenzato anche dalla natura del solvente.

¹ La chiralità assiale, come quella presente nei fosfiti **72-74**, può essere definita attraverso gli stereodescrittori M (minus) e P (plus). In particolare, la configurazione assoluta di un composto che presenta chiralità assiale viene attribuita attraverso una proiezione di Newman lungo l'asse biarilico ed in seguito, utilizzando le regole di Cahn-Ingold-Prelog (CIP), viene assegnata la priorità dei sostituenti su ciascun anello. L'analisi prosegue seguendo il percorso più breve che va dal sostituito a priorità maggiore sull'anello prossimale al sostituito a priorità maggiore sull'anello distale. Se tale percorso segue un avvitamento antiorario, come in (a), la configurazione assoluta è M; viceversa, se tale avvitamento è orario, come nel caso (b), la configurazione assoluta è P.



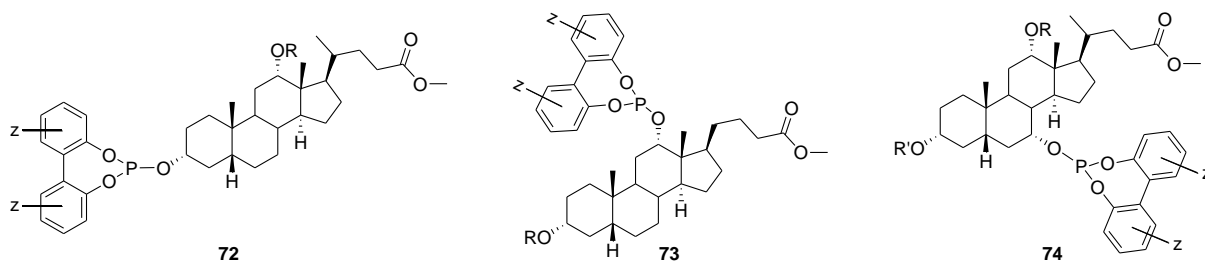
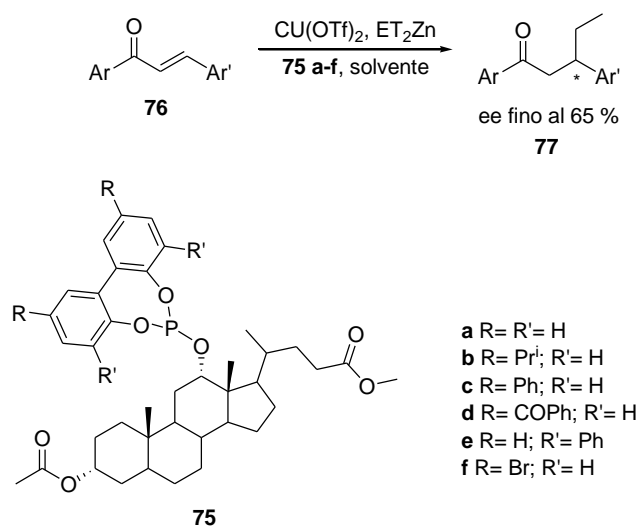


Figura 21 Esempi di fosfiti *tropos* derivati dell'acido deossicolico (72,73), e colico (74).

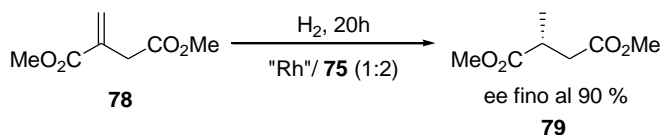
I primi risultati, derivanti dall'impiego di leganti biarilfosfiti *tropos* di acidi biliari, sono stati riportati da Iuliano⁶⁸ *et al.* nella reazione di addizione di dietilzinco su enoni aciclici α,β insaturi catalizzata da complessi di rame (II), che hanno permesso di ottenere valori di eccesso enantiomerico fino al 65 % (Schema 23).



Schema 23 Addizione coniugata di dietilzinco ad enoni catalizzata da rame, in presenza di **75**.

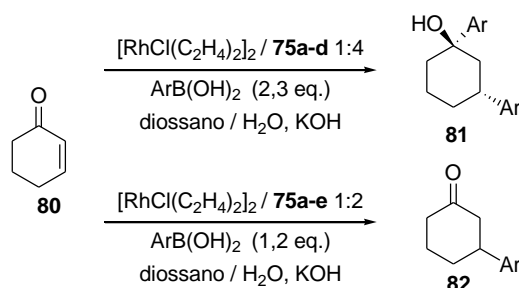
Lo studio di questa reazione ha permesso di osservare una dipendenza del senso di induzione asimmetrica della reazione soltanto dal solvente impiegato. Questo accade perché l'equilibrio di inversione *tropos* tra i due diastereoisomeri, che si ottengono a seguito dell'attivazione con un composto chirale enantiopuro, è influenzato dal solvente che quindi gioca un ruolo importante nel determinare la prevalenza di un diastereoisomero rispetto all'altro e quindi il senso di induzione asimmetrica della reazione.

Un altro esempio dell'impiego dei fosfiti **75** è stata la reazione di idrogenazione del dimetilitaconato in catalisi di rodio, nella quale sono stati ottenuti valori di *ee* fino al 90 %.⁶⁹



Schema 24 Idrogenazione asimmetrica, catalizzata da rodio, in presenza del legante 75.

Ottimi risultati sono stati ottenuti con l'impiego dei fosfiti **75a-f** nella reazione di addizione coniugata di acidi arilboronici a chetoni α,β -insaturi, catalizzata da rodio (Schema 25).⁷⁰



Schema 25 Reazione di addizione 1,2 e 1,4 di acidi arilboronici su chetoni ciclici α,β insaturi in catalisi di rodio ed in presenza dei leganti 75.

Lo studio di questa reazione ha permesso di osservare come i leganti **75** portino alla formazione di due tipi di complessi a seconda del rapporto molare impiegato tra il rodio ed il legante: in particolare, si ottiene un complesso monosostituito, in cui una sola molecola di legante è coordinata al rodio impiegando un rapporto molare P:Rh pari a 1, viceversa si ottiene un complesso disostituito, in cui due molecole di legante sono legate al centro metallico impiegando un rapporto molare P:Rh pari a 2.

La formazione dell'uno o dell'altro complesso è determinata, oltre che dal rapporto molare tra il rodio ed il legante, anche dal tempo di reazione: infatti, è stato osservato che in presenza di un rapporto molare P:Rh pari a 1, inizialmente nell'ambiente di reazione, si ha la formazione di entrambi i complessi mono e disostituito, che con il passare del tempo si riequilibrano ottenendo dopo 24 ore solo il complesso monosostituito. Questa osservazione, è stata spiegata considerando la differente cinetica di formazione dei due complessi, che favorisce inizialmente la formazione del complesso disostituito, che quindi può essere definito il complesso cinetico, che con il passare del tempo evolve quantitativamente nel complesso monosostituito, che quindi rappresenta il complesso termodinamicamente favorito.⁷¹

Entrambi i complessi sono cataliticamente attivi ed enantioselettivi ($ee > 92\%$) nella reazione di addizione coniugata; inoltre il complesso disostituito è in grado di catalizzare la

reazione di doppia addizione (1,4 e 1,2) con completa diastereoselettività ed elevata enantioselettività.⁷⁰

1.4. Scopo della tesi

Come discusso in precedenza, il controllo diastereoisomerico di una specie flessibile (*tropos*) da parte di una subunità chirale stereochimicamente definita, che dà luogo alla formazione di un ausiliario chirale con una conformazione diastereoisomerica prevalente, rappresenta un modo elegante per ottenere l'attivazione asimmetrica di leganti *tropos*.

Nel laboratorio dove è stato svolto questo lavoro di tesi, è già da tempo attiva una linea di ricerca che riguarda l'impiego di acidi biliari come attivatori asimmetrici di unità bifeniliche *tropos*. I principali rappresentanti di questa classe di molecole chirali sono l'acido colico e l'acido 7-deossicolico: si tratta di composti a basso costo, caratterizzati da una struttura chirale concava, in cui i gruppi ossidrilici presenti nella molecola sono rivolti verso l'interno della concavità.

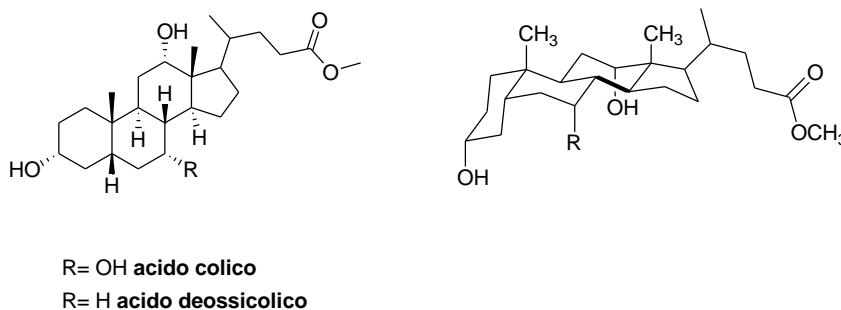
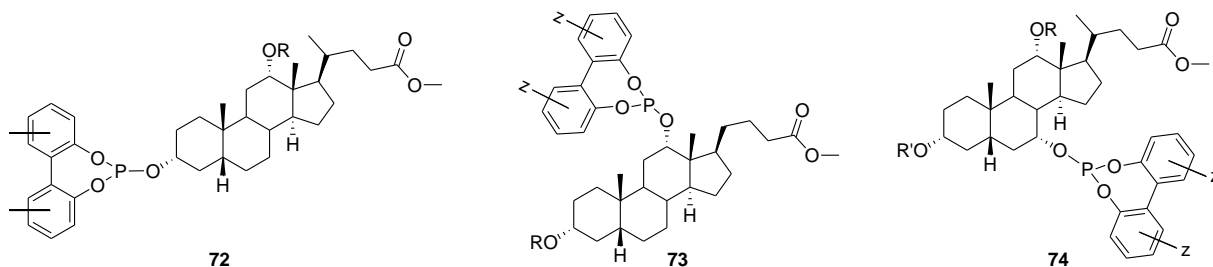


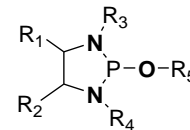
Figura 22 **Struttura dell'acido colico e deossicolico.**

I gruppi ossidrilici presenti sui derivati biliari presentano una differente reattività in virtù del loro diverso intorno stereochimico. La loro derivatizzazione selettiva con l'unità bifenilfosfito, ha permesso di indagare la capacità del sistema colestano di indurre un senso di torsione prevalente sull'unità *tropos* di biarilfosfiti da usare come leganti chirali in catalisi asimmetrica. Sono stati, in particolare, sintetizzati i fosfiti *tropos* dell'acido colico e deossicolico, riconducibili alle strutture generali **72-74**, le cui caratteristiche stereochimiche sono state determinate mediante le spettroscopie di dicroismo circolare ed NMR.



Questi leganti, inoltre, hanno riportato buoni valori di enantioselettività in diverse reazioni di catalisi asimmetrica. I risultati ottenuti con i fosfiti *tropos* degli acidi biliari hanno incoraggiato il proseguimento di questa linea di ricerca verso la preparazione di leganti di questo tipo, in cui però l'atomo di fosforo avesse caratteristiche elettroniche e steriche differenti. Come infatti già discusso nel capitolo 1, variare queste caratteristiche potrebbe portare all'ottenimento di leganti chirali più efficienti sia in termini di attività che di enantioselettività dei loro complessi catalitici.

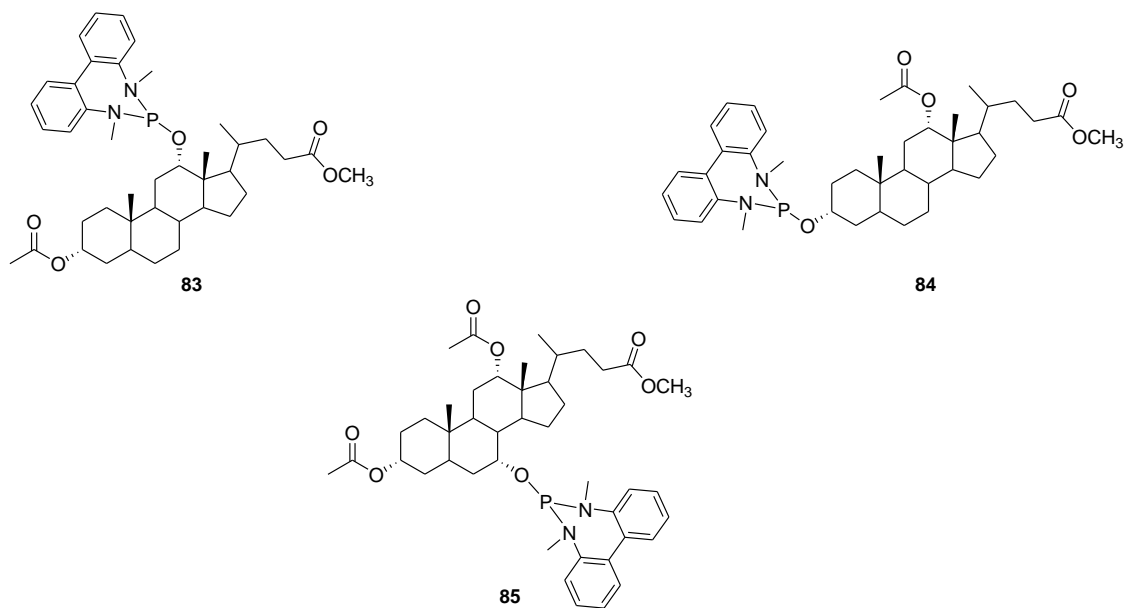
Sulla base di queste considerazioni è stata esplorata la sintesi di nuovi leganti *tropos* di tipo diammidofosfito, che rispetto ai fosfiti presentano due legami P-N, incorporati all'interno di un anello fosfolidinico, ed un legame esociclico P-O. La scelta è caduta su questo tipo di composti sia perché, per la loro preparazione è sufficiente avere a disposizione un acido biliare opportunamente protetto, sia perché è facilmente ottenibile la diammina *tropos* necessaria.



A riguardo, come unità flessibile è stata impiegata l'*N,N'*-dimetil-2,2'-diammino-bifenile, in cui i due atomi di azoto secondari sono sostituiti da un gruppo metilico. Di conseguenza, rispetto ai leganti fosfito, in questi nuovi composti, aumenta l'ingombro sterico attorno all'atomo di fosforo e aumenta la sua densità elettronica.

Sulla base di queste premesse, gli obiettivi di questo lavoro di tesi sono stati:

- La preparazione dei diammidofosfiti **83-85** caratterizzati dalla presenza dell'unità biarilica *N,N'*-dimetil-1,1'-bifenil-2,2'-diammidofosfito legata alle posizioni 3 e 12 dell'acido deossicolico e alla posizione 7 dell'acido colico.

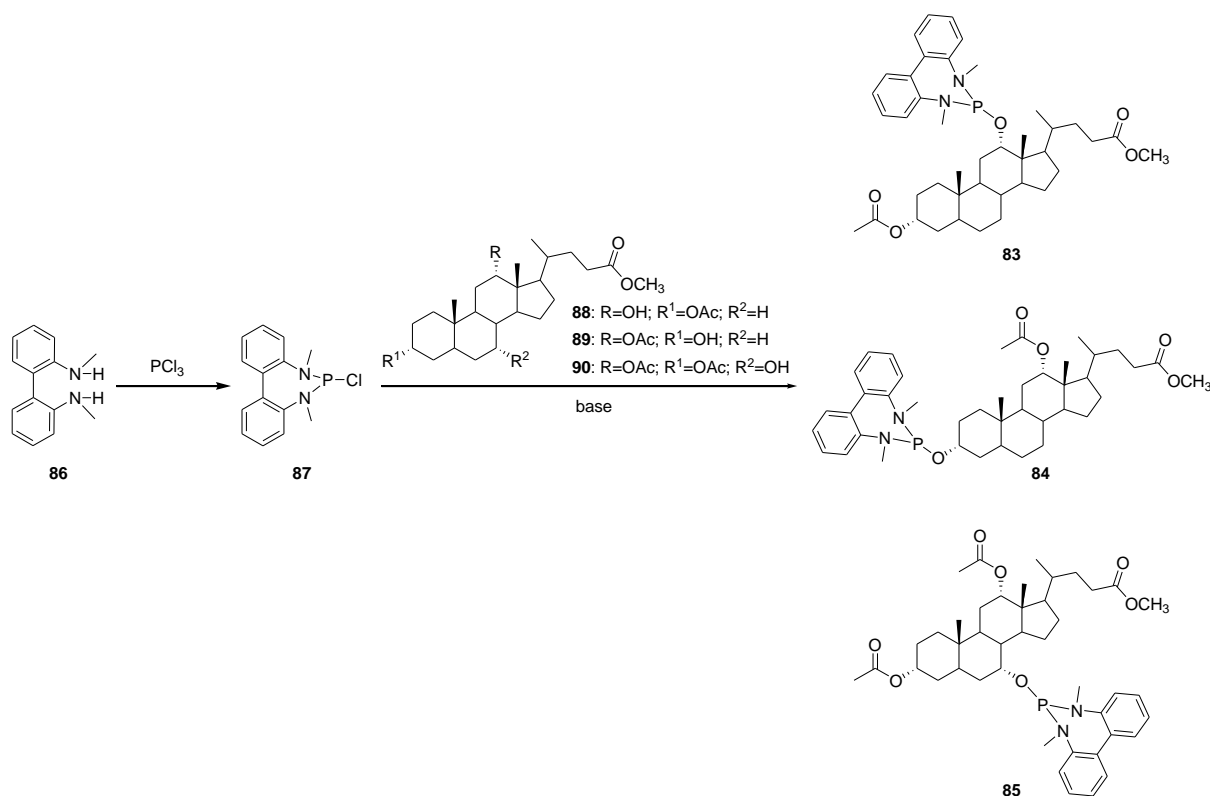


- La caratterizzazione NMR e lo studio delle caratteristiche stereochimiche dei leganti **83** e **84** mediante analisi ^{31}P NMR a temperatura variabile, allo scopo di valutare la natura *tropos* dei leganti diammidofosfito e la capacità da parte del sistema colestano di indurre un senso di torsione prevalente.
- La caratterizzazione, mediante spettroscopia ^{31}P NMR a temperatura variabile, dei complessi Rh(I)-diammidofosfito, allo scopo di studiare la coordinazione dei leganti **83-84** a diverse specie di rodio (I), la stereochimica e la dinamica dei complessi.

2. Risultati e Discussione

2.1. Strategia sintetica

Sulla base di quanto illustrato in precedenza, la preparazione dei leganti **83-85** può essere ricondotta alla strategia sintetica che prevede la conversione dell'*N,N'*-dimetil-2,2'-diammino-1,1'-bifenile (**86**) nel corrispondente clorofosforamidito **87** e successiva reazione con il gruppo ossidrilico dei derivati biliari **88-90** (Schema 26). Pertanto, è stato necessario preparare sia l'*N,N'*-dimetil-2,2'-diammino-1,1'-bifenile (**86**) che i derivati biliari necessari.



Schema 26 Sintesi dei leganti 83- 85.

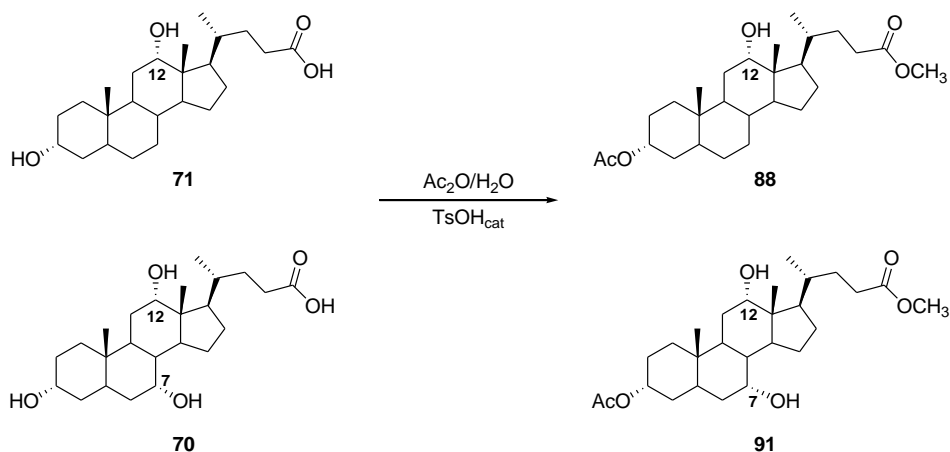
2.2. Preparazione dei derivati biliari (88-90)

I substrati steroidei **88-90** sono stati ottenuti sfruttando la differente reattività dei gruppi ossidrilici dell'acido colico (**71**) e deossicolico (**70**). Come già accennato nel paragrafo 1.3, ciascun gruppo ossidrilico dei derivati biliari possiede una differente reattività a causa della differente stereochimica. Infatti, mentre il gruppo –OH in posizione 3 è equatoriale e risulta essere il meno ingombrato stericamente, quelli in posizione 7 e 12 sono disposti in una configurazione assiale ed esibiscono pertanto una reattività inferiore rispetto al primo. In particolare il gruppo ossidrilico in posizione 7 risulta essere il più ingombrato stericamente e anche il meno reattivo.

Grazie a questa differente reattività i gruppi ossidrilici possono essere derivatizzati selettivamente.

Sulla base di queste considerazioni, per la preparazione dei leganti diammidofosfito **83-85** è stato necessario proteggere preventivamente sia la funzionalità carbossilica sia le funzionalità alcoliche non coinvolte nella sintesi del legante, in modo da evitare la formazione di prodotti non desiderati, derivanti dalla reazione di questi gruppi con l'intermedio sintetico **87**.

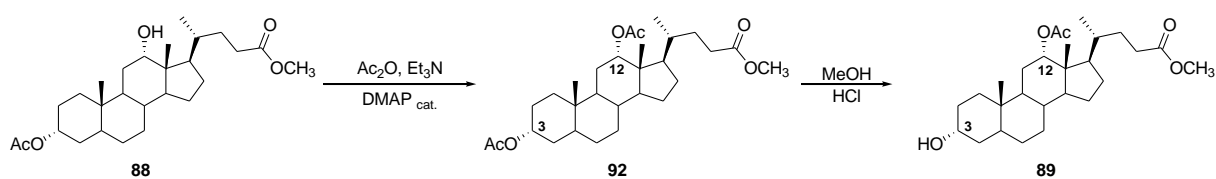
La protezione del gruppo carbossilico e del gruppo ossidrilico in posizione 3 è stata realizzata, in entrambi i casi, in unico stadio per reazione dell'acido colico (**70**) o deossicolico (**71**) con acetato di metile in presenza di acqua e di una quantità catalitica di acido *p*-toluensolfonico (Schema 27), seguendo la procedura riportata da Kuhajda *et al.*⁷² Dato che, in queste condizioni i gruppi ossidrilici nelle posizioni 7 e 12 non sono coinvolti nella reazione, è stato possibile ottenere i 3-acetilmetilesteri **88** e **91** con una resa rispettivamente del 75 % e 70 %, dopo purificazione mediante cromatografia su colonna. I prodotti sono stati caratterizzati mediante analisi spettroscopica ¹H NMR, registrando degli spettri in accordo con quelli riportati in letteratura.^{72, 33}



Schema 27 Preparazione dei derivati biliari **88** e **91**.

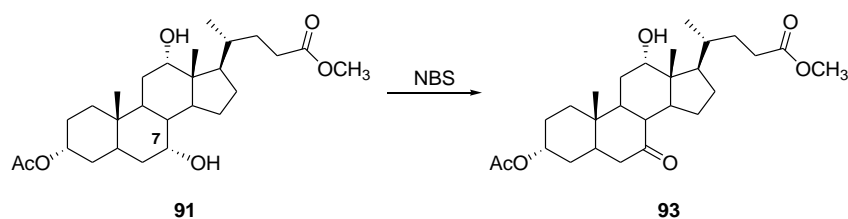
In considerazione della maggiore reattività dei gruppi funzionali in posizione 3 rispetto a quello in 12, la preparazione del derivato biliare **89** ha previsto inizialmente la protezione del gruppo -OH in 12 del substrato **88** sotto forma di acetato, per reazione con l'anidride acetica, in presenza di trietilammina ed una quantità catalitica di dimetilamminopiridina (DMAP), che fornisce quantitativamente il substrato **92** (Schema 28).

Sfruttando, in seguito, la maggiore reattività del gruppo acetilossi in posizione 3 rispetto a quello in 12, l'intermedio sintetico **92** è stato idrolizzato selettivamente mediante il trattamento con una soluzione di acido cloridrico in metanolo, che ha fornito il derivato stereoisomero **89** con una resa del 95 %. L'analisi spettroscopica ^1H NMR del substrato **89** è risultata in accordo con quella riportata in letteratura.³³



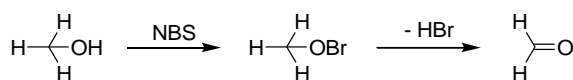
Schema 28 Preparazione del derivato stereoisomero **89**.

Per quanto riguarda invece il derivato biliare **93**, non potendo proteggere selettivamente il gruppo ossidrilico in 12, in presenza della funzionalità alcolica in 7 libera, la sua preparazione ha previsto il trattamento del composto **91** con un leggero eccesso di N-bromosuccinimide così da promuovere l'ossidazione altamente regioselettiva del gruppo ossidrilico in posizione 7 e ottenere l'intermedio **93** con una resa del 60 %, dopo purificazione mediante cromatografia su colonna (Schema 29).³³



Schema 29 Reazione di ossidazione della posizione 7 del derivato 91 con NBS.

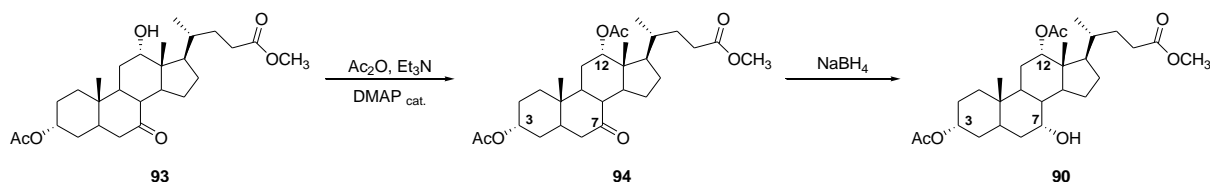
Il meccanismo della reazione presumibilmente passa attraverso la formazione di un intermedio ipobromito la cui formazione per ragioni stereochimiche è selettiva per la posizione 7; tale intermedio a seguito dell'eliminazione di acido bromidrico conduce alla formazione del prodotto di ossidazione (Schema 30).



Schema 30 Meccanismo di ossidazione dell'NBS.

Al fine di ottenere il substrato stereoisomero **90**, l'intermedio sintetico **93** è stato acetilato in posizione 12 per reazione con anidride acetica e trietilammina, che ha consentito di ottenere il derivato **94** con una resa del 95 % (Schema 31). L'analisi spettroscopica ^1H NMR del substrato è risultata in accordo con quella riportata in letteratura.³³

Successivamente il composto **94** è stato trattato con NaBH_4 , realizzando la riduzione della funzionalità carbonilica in maniera altamente stereoselettiva e ripristinando la configurazione assoluta del centro stereogenico in posizione 7 presente nell'acido colico.⁷³ Il derivato stereoisomero **90** è stato ottenuto puro con una resa del 65 % (Schema 31).³³

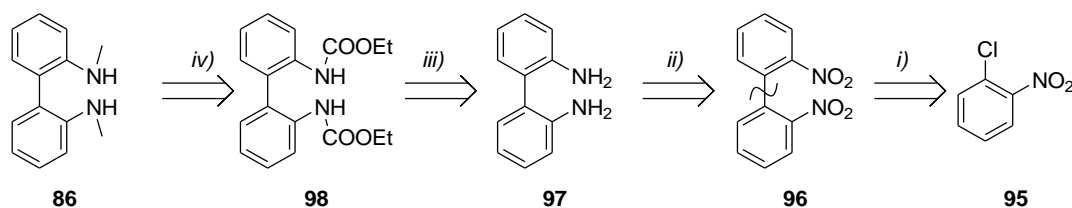


Schema 31 Sequenza di reazione per la formazione del substrato 90.

2.3. Preparazione dell'*N,N'*-dimetil-2,2'-diammino-1,1'-bifenile

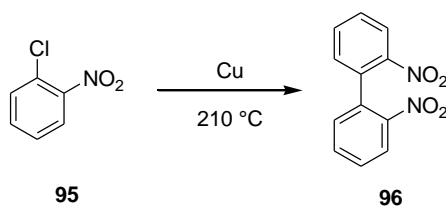
La preparazione del derivato bifenilico **86** è stata realizzata seguendo l'approccio retrosintetico riportato nello Schema 32, che prevede di utilizzare, come precursore del gruppo amminico, il nitro gruppo e di ottenere il dinitrobifenile **96** a partire dall'*o*-cloronitrobenzene (**95**).

La procedura di sintesi prevede dunque *i*) la reazione di Ullmann sull'*o*-cloronitrobenzene (**95**); *ii*) riduzione dei gruppi nitro del 2,2'-dinitrobifenile (**96**); *iii*) formazione del 2,2'-etilcarbomoil-1,1'-bifenile (**98**); e *iv*) successiva riduzione dei gruppi carbammato così da ottenere il composto **86**.



Schema 32 Approccio retrosintetico alla sintesi di **86**.

2.3.1. Preparazione 2,2'-dinitrobifenile



Schema 33 Sintesi del 2,2'-dinitrobifenile.

La sintesi del prodotto **96** è stata realizzata impiegando la reazione di Ullmann, che consiste nel *coupling* di alogenoareni, catalizzato da rame ad elevate temperatura (Schema 33). L'efficienza di questa reazione dipende da molte variabili, quali la natura dell'alogenuro coinvolto nel *coupling*, i sostituenti presenti sull'anello aromatico e la temperatura di reazione.

Per quanto riguarda la natura dell'alogeno impiegato, dai risultati sperimentali è stato possibile stabilire un ordine di reattività degli alogenuri ($I > Br > Cl \gg F$), secondo cui gli ioduri arilici risultano essere i più reattivi. Per quanto riguarda, invece, l'effetto dei sostituenti sulla reazione di Ullmann, il *coupling* risulta favorito dalla presenza sull'anello aromatico di gruppi elettron-attrattori, quali $-NO_2$, $-COR$, $-COOR$, e l'efficienza della reazione dipende dalla loro posizione rispetto all'alogeno. In particolare, è stato osservato sperimentalmente che la presenza di gruppi fortemente elettron-attrattori esercita un maggiore effetto attivante, quando questi sono in posizione *orto* all'alogeno, rispetto a quando si trovano nelle altre posizioni ($o > p > m$).^{74,75}

Sulla base di queste considerazioni, la reazione di preparazione del 2,2'-dinitrobifenile (**96**) a partire dall'*o*-cloronitrobenzene (**95**) risulta favorita da un punto di vista elettronico, grazie alla presenza del gruppo $-NO_2$ in *orto* all'atomo di cloro. Da un punto di vista sperimentale, la reazione è stata condotta scaldando, a 210 °C per 5 h, una miscela di **95** e rame metallico in polvere, seguendo la procedura riportata in letteratura (Schema 33).^{74, 75, 76}

Il prodotto è stato poi estratto dalla miscela solida con acetone ed in seguito ricristallizzato da etanolo: il 2,2'-dinitrobifenile (**96**) è stato ottenuto con una resa finale dell'86 %. La struttura del prodotto è stata confermata registrando lo spettro 1H NMR (Figura 23), che è risultato in accordo con quello riportato in letteratura.⁷⁷

In particolare, lo spettro protonico (Figura 23) presenta un doppio doppietto a 7,33 ppm dovuto alla risonanza dei protoni $H^d/H^{d'}$ che si trovano in posizione *meta* al gruppo $-NO_2$; i protoni $H^c/H^{c'}$ e $H^b/H^{b'}$ risuonano tra 7,56 e 7,80 ppm e forniscono dei segnali che risultano sovrapposti. Infine, a 8,25 ppm si osserva un doppio doppietto dovuto alla risonanza dei protoni $H^a/H^{a'}$ che risultano essere quindi i più deschermati.

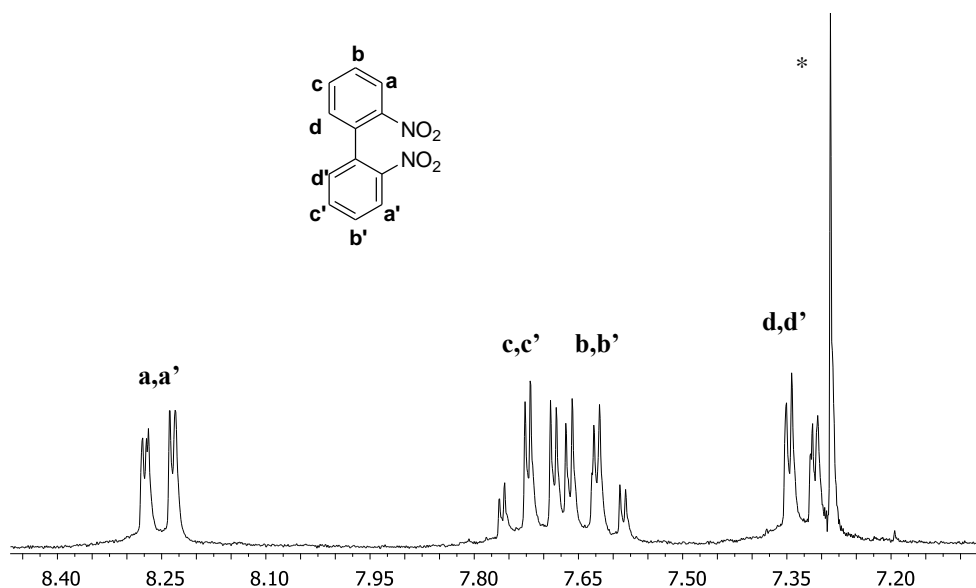
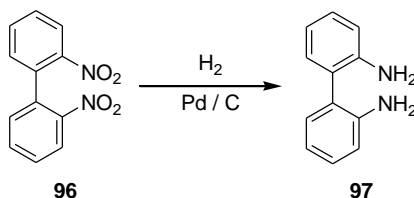


Figura 23 Spettro ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) del composto **96**. Il segnale marcato con un asterisco è dovuto al solvente.

2.3.2. Preparazione 2,2'-diamminobifenile



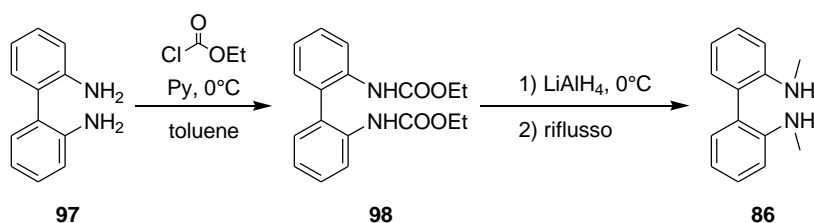
Schema 34 Sintesi del 2,2'-diamminobifenile.

La sintesi del composto **97** è stata realizzata mediante idrogenazione, catalizzata da palladio, del 2,2'-dinitrobifenile (**96**), utilizzando le condizioni sperimentali riportate in letteratura (Schema 34).⁷⁸ La reazione è stata condotta in autoclave pressurizzata con H_2 fino a 6 atm e, al termine della reazione il catalizzatore è stato rimosso mediante filtrazione su celite.

Il prodotto grezzo è stato seccato a pressione ridotta e caratterizzato mediante spettroscopia ^1H NMR, e lo spettro ottenuto è risultato in accordo con quello riportato in letteratura.⁷⁸ A questo proposito va detto che la differenza più significativa fra i dati pubblicati e quelli ottenuti in questo lavoro è stata l'assenza nello spettro ^1H NMR del segnale atteso a 3,71 ppm per il gruppo $-\text{NH}_2$, che invece risuona a 2,12 ppm. Tenendo conto che i protoni legati ad un nucleo quale l'azoto forniscono segnali la cui posizione e larghezza di riga

dipendono da vari fattori quali, la concentrazione, il solvente e la purezza del campione, appare quindi plausibile ipotizzare che nel campione analizzato in questo lavoro la risonanza dovuta al gruppo -NH_2 abbia subito un sostanziale spostamento a campi alti rispetto al valore pubblicato. Nella restante parte dello spettro ^1H NMR i segnali sono risultati perfettamente sovrapponibili a quelli riportati in letteratura,⁷⁸ confermando in questo modo la struttura del composto ottenuto.

2.3.3. Preparazione *N,N'*-dimetil-2,2'-diammino-1,1'-bifenile



Schema 35 Sintesi *N,N'*-dimetil-2,2'-diammino-1,1'-bifenile (**86**).

La preparazione del composto **98** è stata realizzata a partire dal substrato **97** secondo le condizioni di letteratura,⁷⁹ che hanno previsto l'impiego di un eccesso di cloroformiato di etile che è stato aggiunto, a 0°C, ad una soluzione di **97** e piridina in toluene anidro (Schema 35). Al termine dell'aggiunta, la miscela di reazione è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. Il prodotto grezzo ottenuto è stato purificato mediante ricristallizzazione da una miscela CH_2Cl_2 /esano, che ha consentito di ottenere il composto **98** chimicamente puro. Le caratteristiche spettroscopiche (^1H NMR) sono risultate compatibili con la struttura attesa ed il composto **98** è stato, quindi, impiegato nello stadio di reazione successivo.

In accordo con la procedura riportata in letteratura,⁷⁹ il derivato bifenilico **86** è stato ottenuto mediante riduzione con LiAlH_4 del 2,2'-dietilcarbamoilbifenile (**98**) (Schema 35). La reazione è stata condotta alla temperatura di riflusso del THF per 4 ore. Dopo i consueti trattamenti di idrolisi ed estrazione, il prodotto è stato ottenuto con una purezza chimica tale da non richiedere ulteriori purificazioni ed è stato caratterizzato mediante analisi spettroscopica ^1H NMR, che è risultata essere in accordo con quella riportata in letteratura (Figura 24).⁸⁰

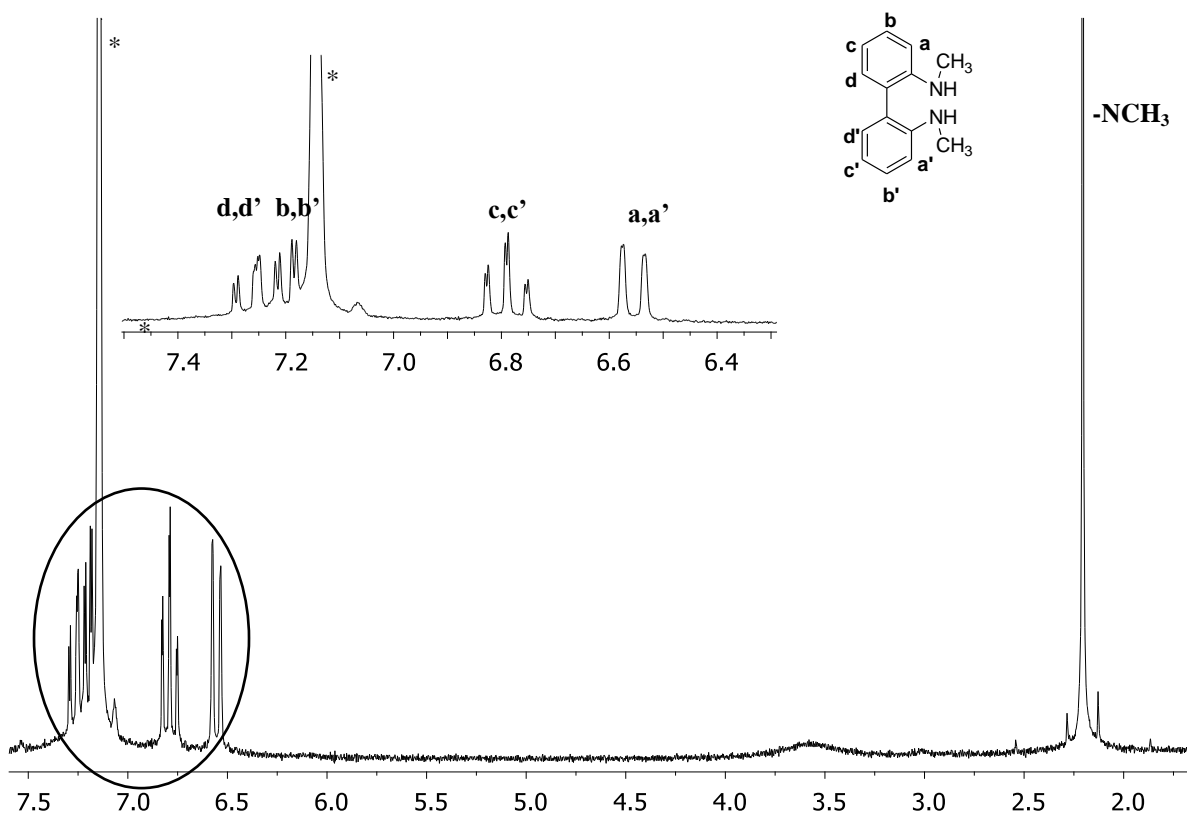


Figura 24 Spettro ^1H NMR (C_6D_6 , 200 MHz) del composto **86**. I segnali marcati con un asterisco sono dovuti al solvente.

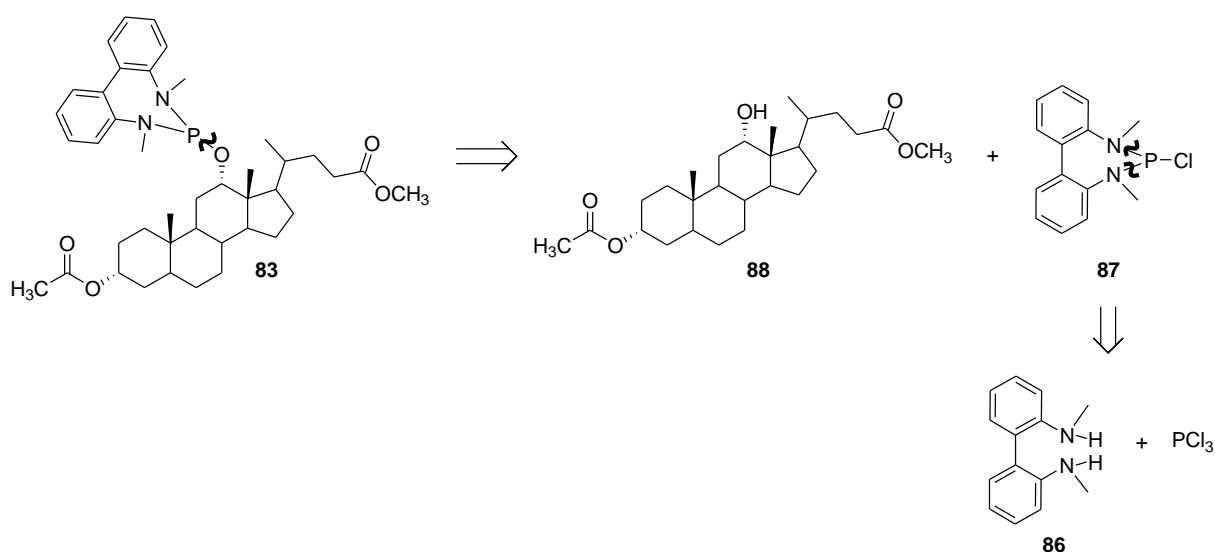
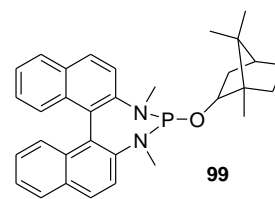
In particolare lo spettro protonico (Figura 24) ha mostrato: un singoletto a 2,22 ppm dovuto alla risonanza dei gruppi metilici legati agli atomi di azoto, un singoletto slargato a 3,56 ppm dovuto alla risonanza dei protoni -NH, un doppio doppietto a 6,55 ppm alla risonanza del protone H^a con una costante di accoppiamento J^3 grande, tipica di un accoppiamento *orto*, ed una costante di accoppiamento J^4 piccola, dovuta all'accoppiamento del protone H^a con il protone H^c . Inoltre, sullo spettro sono presenti un triplo doppietto a 6,79 ppm dovuto alla risonanza dei protoni H^c ed un gruppo di segnali tra 7,11 e 7,31 ppm relativi alla risonanza dei protoni H^b e H^d che si sovrappongono con il segnale del benzene deuterato a 7,14 ppm.

2.4. Preparazione dei leganti diammidofosfito

Per la preparazione dei leganti diammidofosfito **83-85** sono state inizialmente adottate le condizioni di reazione riportate da Rocamora,⁴⁶ relative alla sintesi del legante diammidofosfito **99**.

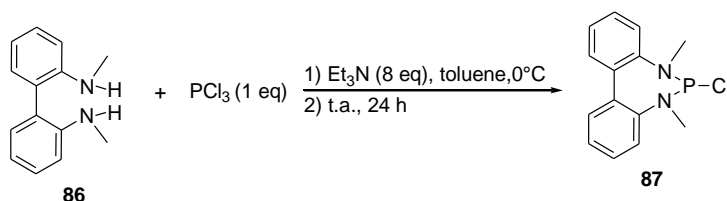
La descrizione, che segue, sui tentativi di sintesi dei leganti **83-85** sarà discussa per semplicità solo per il legante **83**.

La strategia sintetica, inizialmente adottata, ha previsto la preparazione del legante **83** a partire dal derivato biliare **88** e dal clorofosforammidito **87**, quest'ultimo ottenuto a sua volta a partire dall' *N,N'*-dimetil-2,2'-bifenil-1,1'-diammina (**86**) per reazione con una quantità stechiometrica di PCl_3 seguendo le condizioni riportate in letteratura (Schema 36).⁴⁵



Schema 36 Analisi retrosintetica del legante **83**.

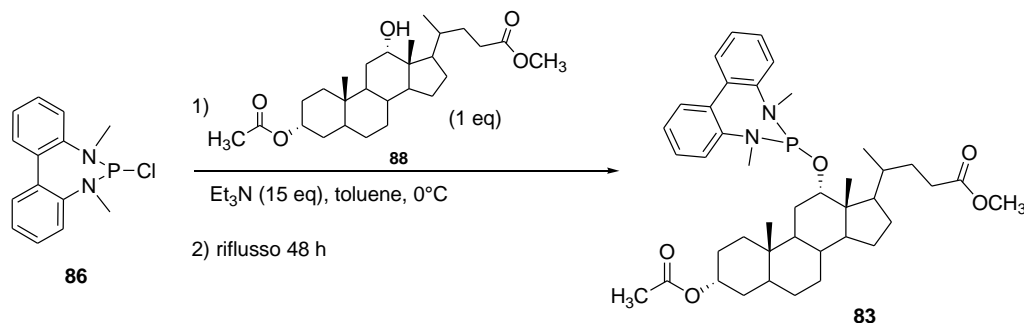
In particolare, inizialmente è stato necessario preparare il clorofosforammidito **87**, che è stato ottenuto aggiungendo, in atmosfera inerte, una soluzione della diammina **86** disciolta in toluene ad una miscela di PCl_3 e Et_3N nello stesso solvente, a 0°C (Schema 37).



Schema 37 Reazione di formazione del clorofosforammidito a partire dalla diammina **86** e PCl_3 .

La miscela è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente, seguendone l'evoluzione della reazione mediante analisi TLC, ed interrompendola quando la conversione sembrava non procedere oltre. Pertanto, dopo 24 ore, la miscela di reazione è stata filtrata sotto N_2 , per eliminare il sale di trietilammonio, ed il filtrato contenente il

clorofosforamidito **87**, è stato aggiunto a 0°C ad una miscela del derivato biliare **88** e Et₃N in toluene. La sospensione risultante è stata mantenuta in agitazione per 48 ore alla temperatura di riflusso del solvente (Schema 38).



Schema 38 Reazione di formazione del legante **83** via clorofosforamidito.

Il grado di conversione della reazione è stato valutato mediante spettroscopia ¹H NMR, che ha mostrato solo una parziale formazione del prodotto di reazione. Infatti, nello spettro protonico sono risultati chiaramente visibili, oltre ai segnali diagnostici per la formazione del prodotto atteso quali, i due doppietti a 2,84 ppm relativi alla risonanza dei protoni dei gruppi metilici legati all'azoto, ed il segnale poco risolto a 4,67 ppm dovuto alla risonanza del protone legato all'atomo di carbonio 12, i segnali relativi al precursore *N,N'*-dimetil-2,2'-diamminobifenile (**86**) nella zona aromatica tra 6,5-7,0 ppm (Figura 25).

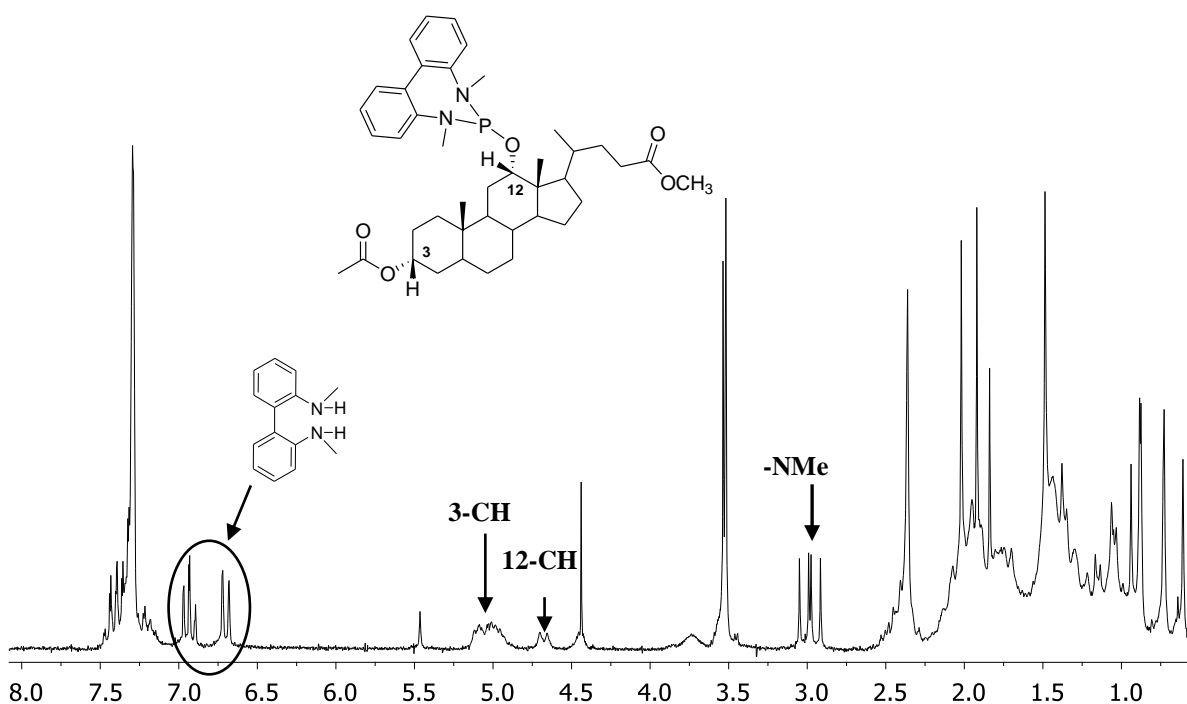
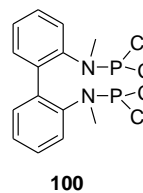
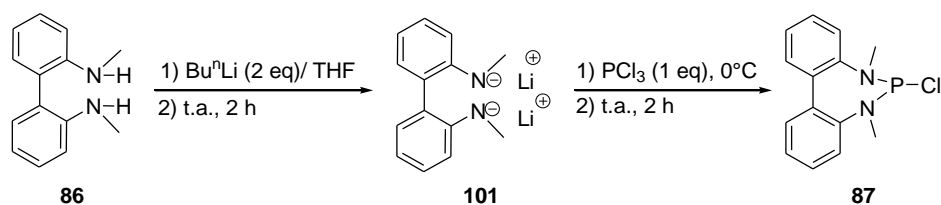


Figura 25 Spettro ¹H NMR (benzene-d₆, 200 MHz) del prodotto grezzo della reazione di formazione del legante **83**. I segnali evidenziati con un cerchio sono attribuibili al precursore **86**.

Questo risultato ha permesso di concludere che, la presenza della diammina **86** nella miscela di reazione finale di formazione del legante, fosse dovuta ad una incompleta conversione del N,N'-dimetil-2,2'-diammino-1,1'-bifenile (**86**) nel corrispondente clorofosforammidito **87**. Per questo motivo, con l'obiettivo di spingere ulteriormente la reazione verso la formazione del prodotto **87** ed evitare così la presenza del substrato **86** nella miscela di reazione del legante finale, sono state condotte diverse prove modificando i rapporti molari tra i vari reagenti ed in particolare lavorando con un leggero eccesso di PCl_3 rispetto alla diammina **86**. Tenendo conto che l'impiego di un largo eccesso di PCl_3 avrebbe potuto condurre alla formazione del prodotto di doppia fosforilazione **100**, la reazione è stata condotta lavorando con un eccesso di PCl_3 , pari a 1,05 e 1,1 equivalenti rispetto alla diammina **86**. Nonostante questi tentativi, la miscela di reazione del legante finale ha continuato a mostrare i segnali relativi alla presenza del substrato **86**, facendo supporre che la formazione del clorofosforammidito **87**, anche lavorando in eccesso di PCl_3 , non fosse quantitativa.

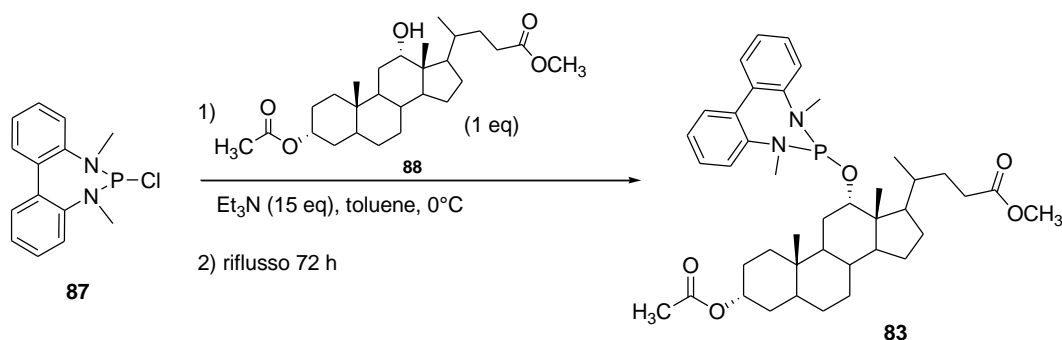


Per questo motivo, in seguito, è stato condotto un ulteriore tentativo cercando di incrementare il carattere nucleofilo degli atomi di azoto presenti sulla diammina **86**, mediante la formazione della *bis*-ammide di litio **101** (Schema 39). A tale scopo, l'*N,N'*-dimetil-2,2'-diammino-1,1'-bifenile (**86**) è stato trattato, a 0 °C, con una quantità stechiometrica di *n*-BuLi. La miscela risultante è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente per 2 ore, valutandone il decorso mediante analisi TLC che, dopo questo periodo, ha mostrato la scomparsa del substrato di partenza **86**. Al termine della reazione, la soluzione contenente l'intermedio **101** è stata aggiunta, sotto azoto e a 0°C, ad una miscela di PCl_3 in THF così da favorire la formazione del clorofosforammidito **87** (Schema 39). Dopo 2 ore di agitazione a temperatura ambiente, l'analisi TLC sulla miscela di reazione ha mostrato la completa conversione del precursore diamminico **86** nel prodotto finale **87**.



Schema 39 **Formazione del clorofosforammidito **87** per reazione della bis-ammide di litio **101** con PCl_3 . L'intermedio sintetico **101** è stato ottenuto, a sua volta, dal precursore **86** per reazione con *n*-BuLi.**

Una volta ottenuto l'intermedio sintetico **87**, questo è stato impiegato nello stadio di reazione successivo di formazione del legante **83** (Schema 40).



Schema 40 Reazione di formazione del legante **83** mediante la reazione del clorofosforamidito **87** con il derivato biliare **88**.

A tale scopo la miscela contenente il clorofosforamidito **87** è stata filtrata sotto N_2 , ed aggiunta ad una miscela di Et_3N in THF a 0°C . Alla soluzione risultante è stato aggiunto il derivato biliare e, la miscela è stata lasciata in agitazione alla temperatura di riflusso del THF per 72 ore. Dopo questo periodo di tempo, il prodotto grezzo di reazione è stata analizzato mediante analisi spettroscopica ^{31}P e ^1H NMR.

In particolare, lo spettro al fosforo ha confermato la formazione del legante **83** per la presenza di un segnale a 168.23 ppm, appartenente all'intervallo di *chemical shift* caratteristico degli analoghi composti di fosforo trivalente, tuttavia sono stati osservati segnali a bassi valori di *chemical shift*, relativi a sottoprodotti contenenti atomi di fosforo ossidati.

Allo stesso modo, l'analisi ^1H NMR (Figura 26) del grezzo di reazione ha mostrato la presenza di: (a) due doppietti a 2,80 e 2,87 ppm, dovuti alla risonanza dei protoni dei gruppi metilici legati agli atomi di azoto del legante **83**; (b) un multipletto centrato a 4,29 ppm relativo alla risonanza del protone legato al carbonio in 12 del legante, che è risultato spostato di 0,63 ppm, rispetto allo stesso protone del derivato biliare di partenza e (c) segnali attribuibili al precursore biliare **88** non reagito, come il multipletto a 3,67 ppm relativo al protone in α al gruppo ossidrilico in posizione 12.

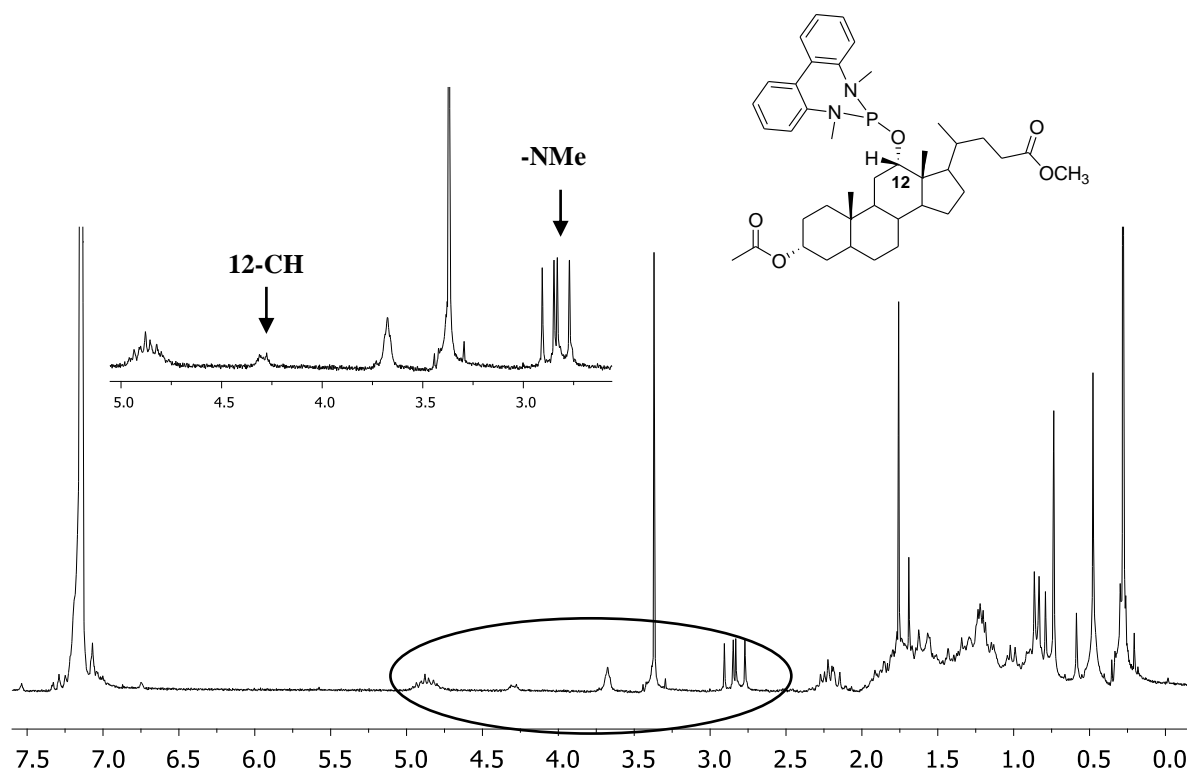


Figura 26 Spettro ^1H NMR (benzene- d_6 , 200 MHz) del prodotto grezzo relativo alla reazione di formazione del composto **83**.

L'analisi spettroscopica NMR ha quindi mostrato un basso grado di conversione del clorofosforammidito **87** nel diammidofosfito **83**, in quanto si osserva la presenza residua di entrambi i precursori quali, il derivato biliare **88** ed il clorofosforammidito **87**, quest'ultimo presente sotto forma di prodotti di ossidazione i cui segnali sono visibili nello spettro ^{31}P NMR. Questo risultato può essere attribuito all'elevato ingombro sterico presente sia attorno al gruppo ossidrilico del derivato biliare, sia attorno all'atomo di fosforo nel clorofosforammidito **87**, a causa della presenza dei gruppi metilici legati agli atomi di azoto.

Nonostante la scarsa resa della reazione, al fine di ottenere un legante con una maggiore purezza, sono stati eseguiti alcuni tentativi di purificazione del prodotto grezzo mediante cromatografia su colonna, impiegando come fase stazionaria sia la silice sia l'allumina neutra. Tuttavia, in entrambe le condizioni il prodotto desiderato è stato recuperato solo in tracce ed in miscela con la diammina **86**, nonostante quest'ultima non fosse presente nel prodotto grezzo di partenza, come si osserva dagli spettri ^1H NMR del prodotto di reazione, prima e dopo, la purificazione cromatografica (Figura 27).

In particolare, è plausibile ipotizzare che il clorofosforammidito, ancora presente nella miscela di reazione, a contatto con l'umidità della fase stazionaria (le purificazioni sono state

condotte all'aria) abbia sviluppato acido cloridrico, capace di promuovere l'idrolisi ossidativa del legante, con concomitante formazione della diammina **86**.

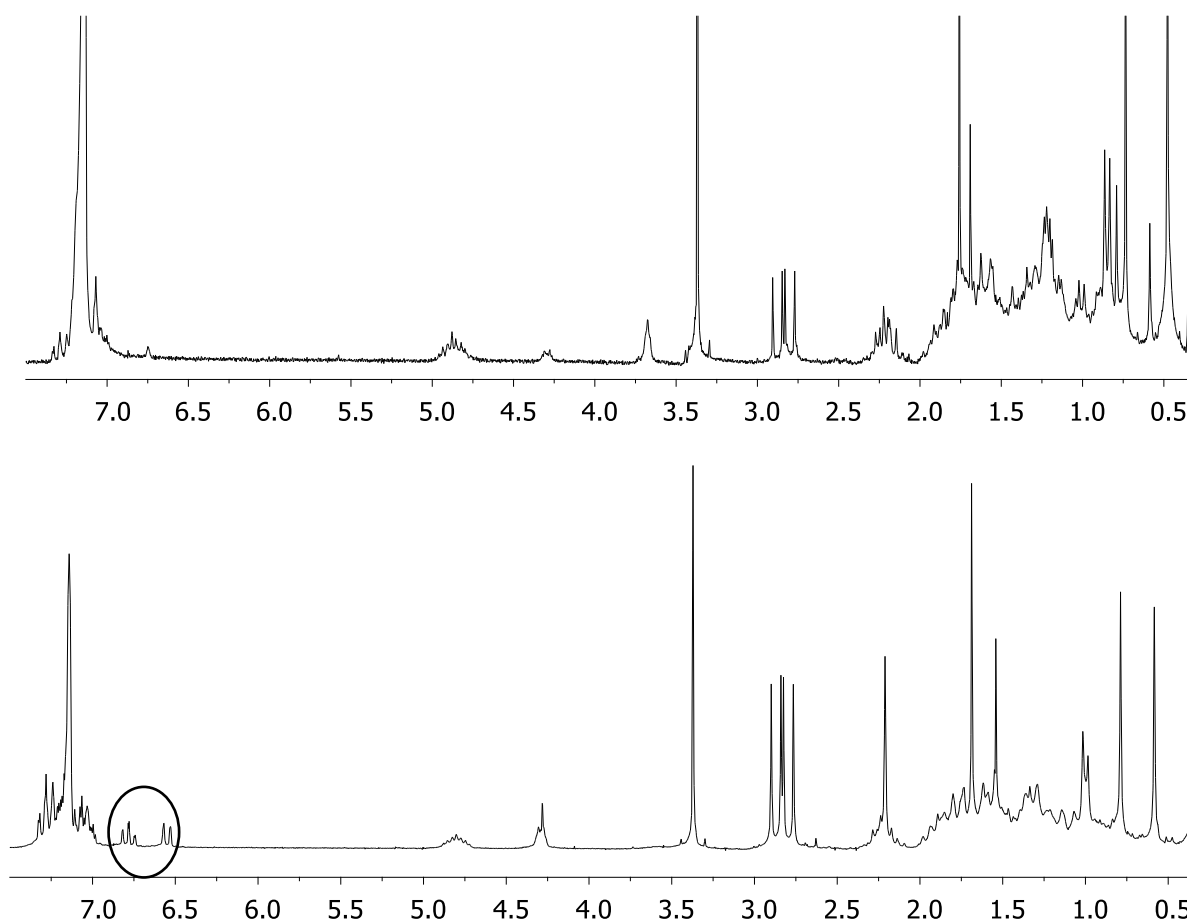
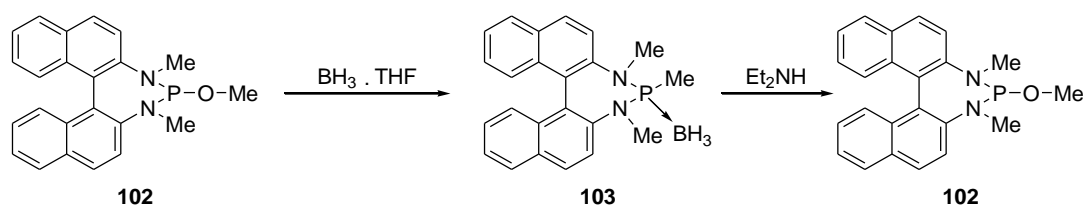


Figura 27 a) Spettro ^1H NMR (benzene- d_6 , 200 MHz) del grezzo di reazione del legante diammidofosfito **83**. b) Spettro ^1H NMR (benzene- d_6 , 200 MHz) della frazione cromatografica ottenuta a seguito della purificazione del prodotto grezzo della reazione di formazione del legante **83**. I segnali evidenziati sono relativi alla presenza del composto **86**.

Questo risultato ha suggerito un'elevata instabilità del legante, che ha mostrato una tendenza a degradarsi con estrema facilità sulla fase stazionaria nelle condizioni di purificazione cromatografiche impiegate.

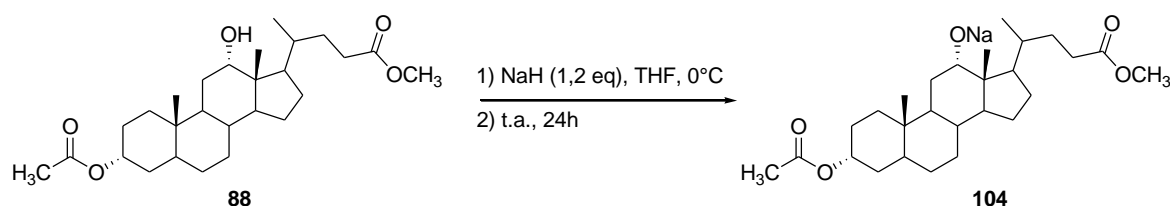
Un ulteriore tentativo di purificazione è stato realizzato mediante ricristallizzazione del prodotto grezzo da una miscela diclorometano/esano, che ha promosso la precipitazione di un solido cristallino. Quest'ultimo è stato analizzato mediante spettroscopia ^1H e ^{31}P NMR, che hanno mostrato l'assenza dei segnali caratteristici del prodotto di interesse e la formazione, sulla base dei segnali nella zona a bassi *chemical shift* sullo spettro ^{31}P NMR, di un prodotto di degradazione ossidativa del legante **83**.

Individuando nell'impiego dei solventi non anidri la causa dell'ossidazione del prodotto precipitato, la ricristallizzazione del grezzo di reazione è stata ripetuta lavorando in atmosfera inerte e distillando i solventi prima dell'uso. Purtroppo in queste condizioni non è stata osservata la formazione di cristalli. Oltre ai metodi di purificazione cromatografica riportati in letteratura,^{50,53,60} un altro metodo di purificazione dei leganti diammidofosfito è stato riportato da Reetz *et al.* nel 2003 sul legante **102** e consiste nella formazione del corrispondente composto organoboro **103**. Questi derivati sono, infatti, resistenti all'ossidazione ed è possibile una loro purificazione mediante cromatografia su allumina neutra: il trattamento successivo con dietilammina consente il ripristino del legante diammidofosfito di partenza (Schema 41). Tuttavia questa strategia di purificazione non è stata presa in considerazione per i leganti **83-85**, riportati in questo lavoro, a causa della presenza di gruppi funzionali esterei che possono subire una riduzione a seguito del trattamento con borano.



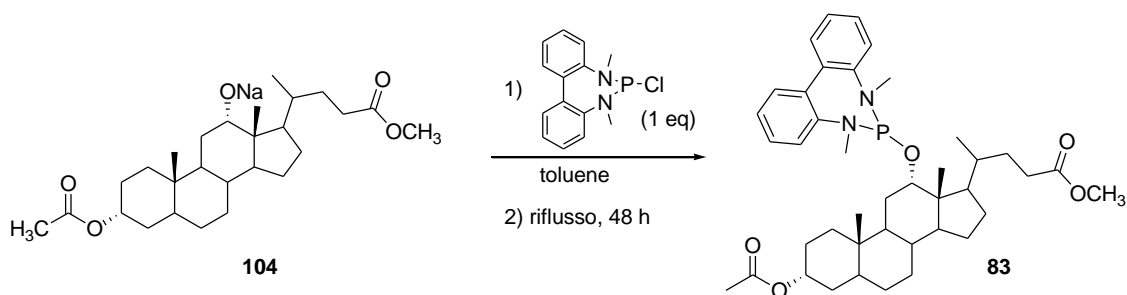
Schema 41 Formazione del composto organoboro **103**, per trattamento di **102** con il borano.

Considerando l'elevata difficoltà riscontrata nella purificazione del prodotto grezzo di reazione, al fine di ottenere un prodotto che non necessitasse di purificazione, è stato eseguito un tentativo di sintesi del legante incrementando la nucleofilicità del gruppo ossidrilico del derivato biliare, attraverso la formazione nel corrispondente alcossido di sodio **104**. Quest'ultimo, è stato preparato per trattamento a 0 °C del derivato stereoisomero **88** con un leggero eccesso di NaH in THF e la miscela risultante è stata mantenuta in agitazione per 24 ore (Schema 42).



Schema 42 Reazione di formazione dell'alcossido di sodio **104** a partire dal precursore biliare **88**.

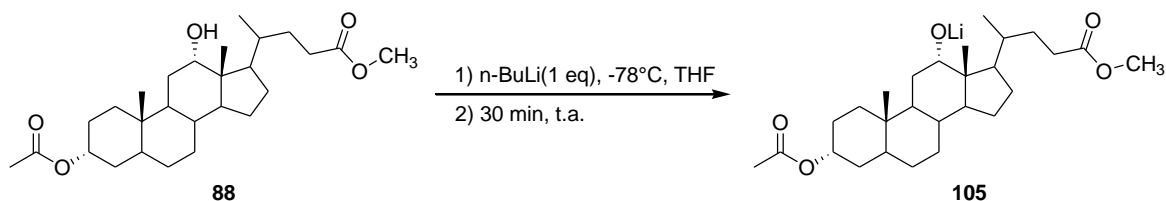
Al termine della reazione, alla miscela è stata aggiunta una soluzione contenente il clorofosforamidito **87**, preparato a partire dalla *bis*-ammide di litio **101**, e la reazione è stata mantenuta in agitazione alla temperatura di riflusso del solvente per 48 ore (Schema 43). Dalle analisi spettroscopiche ^1H e ^{31}P NMR, utilizzate per valutare il decorso della reazione, è emerso che anche queste ulteriori modifiche alla procedura sperimentale di riferimento,⁴⁶ non sono valse a migliorare il grado di conversione della reazione, che è risultato analogo a quello ottenuto in precedenza.



Schema 43 Tentativo di formazione del legante diammidofosfito mediante reazione dell'alcolossido di sodio sul clorofosforamidito.

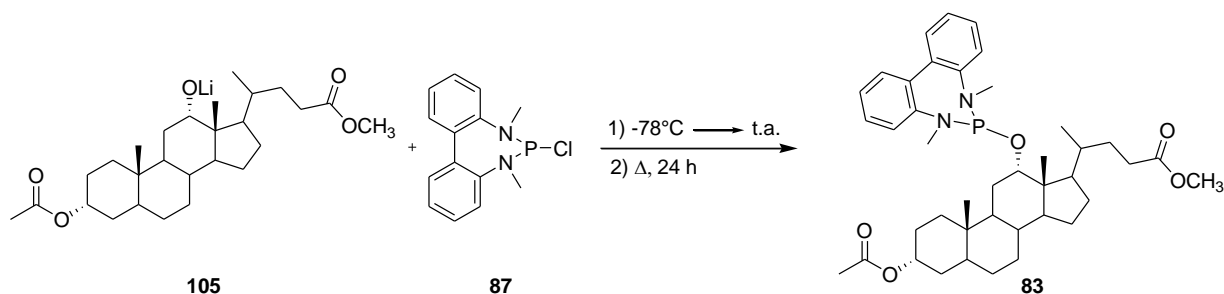
Le ragioni di questo risultato possono essere ricondotte alla incompleta formazione dell'alcolossido di sodio **104**, su un alcol piuttosto ingombrato stericamente, come il derivato stereoisomero **88**.

Sulla base di questa ipotesi, è stato deciso di utilizzare una base più forte dell'idruro di sodio, che potesse condurre alla formazione quantitativa dell'alcolossido del substrato **88**; a tale scopo è stato preparato l'alcolossido di litio **105**. Quest'ultimo è stato ottenuto, aggiungendo ad una soluzione del derivato biliare **88** in THF, raffreddata a -78°C , una soluzione di *n*-BuLi in esano (in quantità rigorosamente stechiometrica). La miscela, al termine dell'aggiunta, è stata mantenuta in agitazione per 30 minuti a temperatura ambiente (Schema 44).



Schema 44 Reazione di formazione dell'alcolossido di litio **105**.

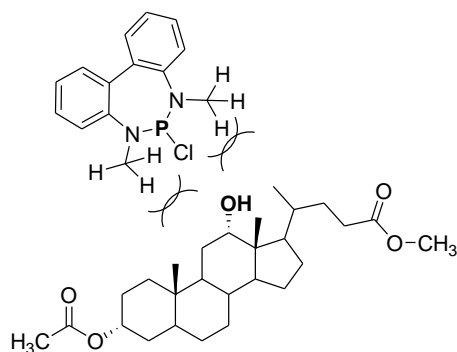
Al termine di questo periodo, alla miscela di reazione, raffreddata a -78°C , è stata aggiunta una soluzione del clorofosforammidito **87** in THF, preparato via *bis*-ammide di litio. Terminata l'aggiunta, la miscela è stata mantenuta in agitazione alla temperatura di riflusso del solvente per 24 ore (Schema 45).



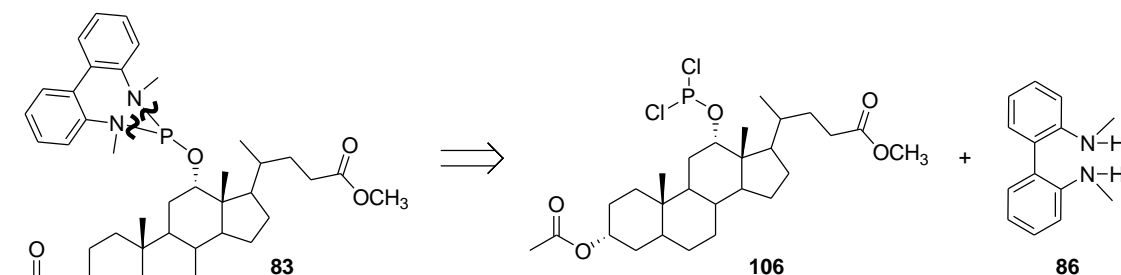
Schema 45 Preparazione del legante **83** via alcossido di litio **105**.

Tuttavia, l'analisi ^1H e ^{31}P NMR della miscela hanno mostrato l'assenza del prodotto di interesse e la formazione di sottoprodotti relativi al precursore biliare: in particolare sullo spettro protonico è scomparso il segnale relativo al gruppo metossilico. Sulla base di questo risultato è stato plausibile ipotizzare che il *n*-BuLi abbia agito poco da base nei confronti della funzionalità ossidrilica, e soprattutto da nucleofilo, addizionandosi al gruppo carbonilico della funzionalità esterea presente sul derivato stereoisomero **88**, che spiegherebbe l'assenza sullo spettro protonico del segnale del gruppo $-\text{OCH}_3$.

Gli scarsi risultati ottenuti fino ad ora sono stati interpretati considerando l'elevato ingombro sterico presente sia sul sito nucleofilo, offerto dalla struttura colestanica, sia sul sito elettrofilo, a causa della presenza dei gruppi metilici legati agli atomi di azoto.



Per questo motivo, è stato condotto un ulteriore tentativo di sintesi dei leganti diammidofosfito **83-85** modificando l'approccio retrosintetico; tale modifica ha previsto la disconnessione a livello dei legami N-P, ottenendo come precursori del legante **83**, il bis-clorofosfito **106** e l'*N,N'*-dimetilbifenilammina (**86**) (Schema 46).



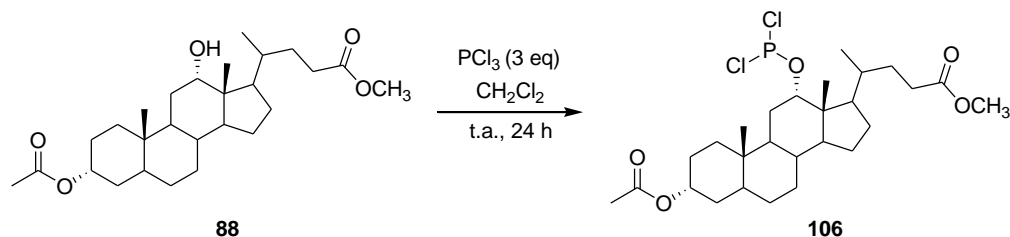
Schema 46 Analisi retrosintetica del legante **83**.

In questo modo il sito elettrofilico presente sul composto **106**, risulta migliore rispetto a quello del clorofosforammidito (**87**), sia dal punto di vista elettronico, poiché gli atomi di cloro e di ossigeno rendono l'atomo di fosforo del substrato **106** decisamente elettropovero, sia dal punto di vista sterico, dato che l'atomo di fosforo si trova in un intorno meno ingombrato rispetto all'atomo di fosforo del clorofosforammidito **87**.

La nuova strategia sintetica inizialmente ha previsto la preparazione del bis-clorofosfito **106**, che è stata realizzata secondo le condizioni sperimentali riportate da Piarulli *et al.* nel 2005⁴⁷ per la sintesi di leganti di tipo fosfito.

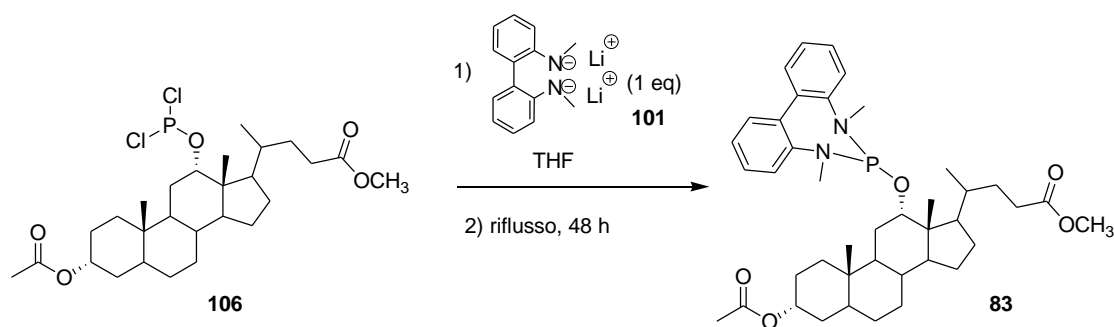
In particolare, il derivato stereoisomero **88** è stato trattato con un eccesso di PCl_3 in diclorometano a temperatura ambiente (Schema 47).

La reazione è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente, seguendone l'evoluzione mediante analisi TLC, che dopo 24 ore ha mostrato la scomparsa del substrato di partenza **88**.



Schema 47 Formazione del bis-clorofosfito **106**.

La miscela è stata concentrata a pressione ridotta, in modo da eliminare l'eccesso di PCl_3 presente nell'ambiente di reazione, che altrimenti avrebbe potuto dar luogo alla formazione di sottoprodotti nello stadio di reazione successivo. Il residuo semisolido ottenuto è stato disciolto in THF anidro e alla soluzione risultante è stata aggiunta la *bis*-ammide di litio **101**, preparata come descritto in precedenza (Schema 48).



Schema 48 Formazione del legante **83** mediante reazione dell'intermedio sintetico **106** con la *bis*-ammide di litio **101**.

La miscela di reazione è stata mantenuta in agitazione alla temperatura di riflusso del solvente per 48 ore. Il decorso della reazione è stato seguito mediante TLC ed analisi ed analisi ^1H e ^{31}P NMR, che hanno mostrato la formazione del prodotto di interesse, insieme però ad altri prodotti.

Dallo spettro protonico sono risultati infatti chiaramente visibili, oltre ai segnali diagnostici per la formazione del prodotto atteso, quali i due doppietti a 2,84 ppm, relativi alla risonanza dei protoni dei gruppi metilici legati all'azoto, anche i segnali relativi al precursore *N,N'*-dimetil-2,2'-diammino-1,1'-bifenile (**86**) nella zona aromatica dello spettro compresa tra 6,5-7,0 ppm (Figura 28).

Inoltre la presenza sullo spettro protonico di segnali aggiuntivi, rispetto a quelli attesi per la porzione biliare del legante, hanno indicato la formazione di sottoprodotti relativi al substrato **106**. In particolare è stata ipotizzata la formazione di prodotti di condensazione relativi al derivato biliare sulla base della presenza di segnali molto larghi, come i picchi poco risolti tra 4,7-5,5 ppm ed il segnale slargato a 3,56. Secondo questa ipotesi la *bis*-ammide di litio **101** avrebbe agito non solo da nucleofilo nei confronti dell'atomo di fosforo del *bis*-clorofosfito **106**, ma anche da base nei confronti dei protoni in α al gruppo estereo.

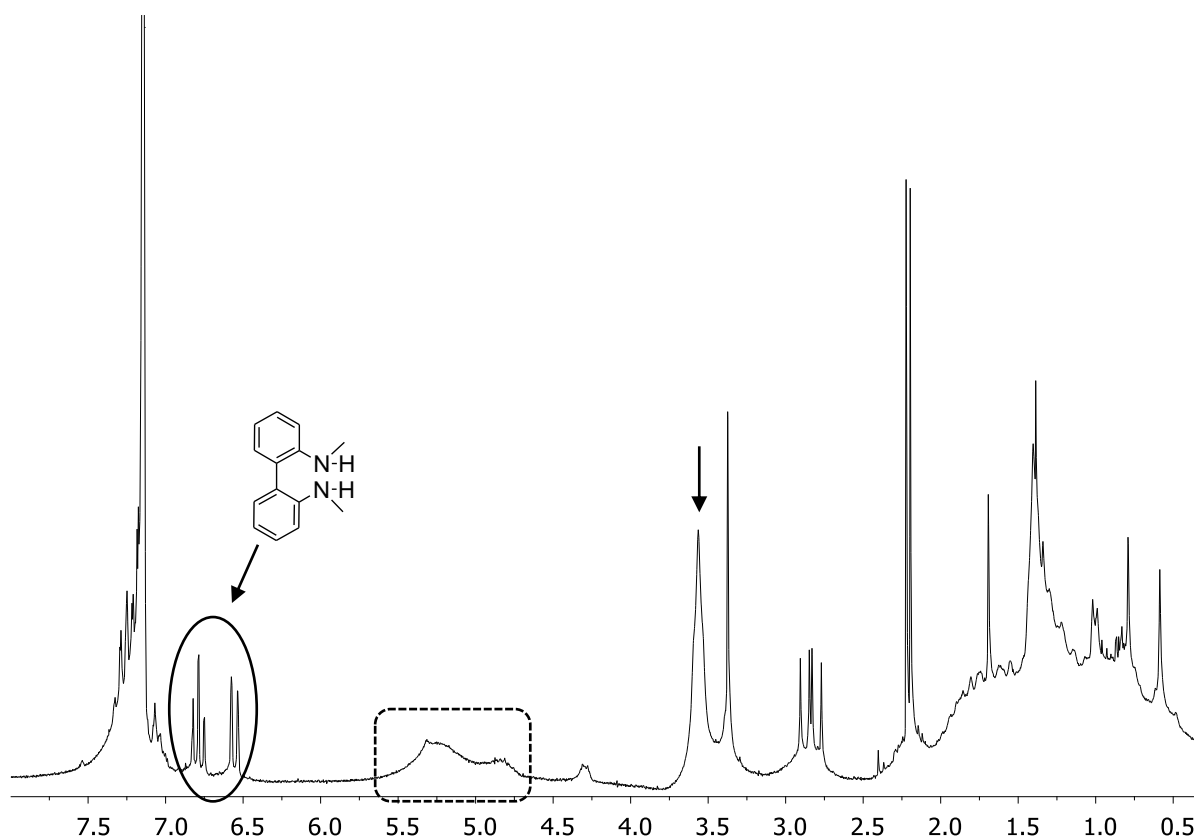
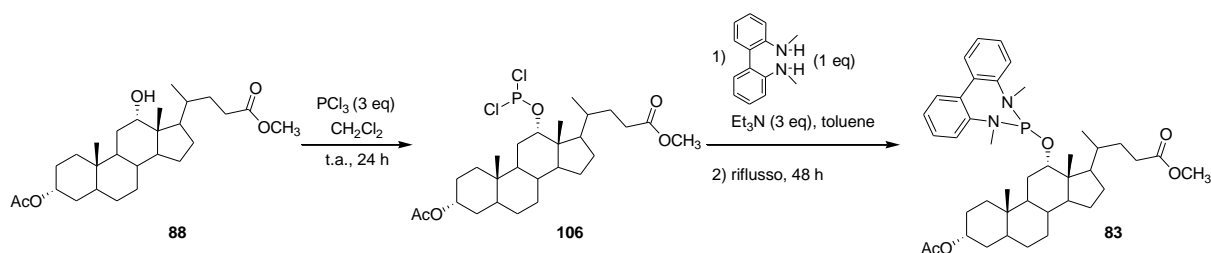


Figura 28 Spettro ^1H NMR (benzene- d_6 , 200 MHz) del grezzo di reazione ottenuto per trattamento del *bis*-clorofosfito **106** con la bis-ammido di litio **101**. I segnali cerchiati con una linea continua sono relativi al precursore **86**, quelli cerchiati con una linea tratteggiata sono attribuibili a sottoprodotti del derivato biliare.

Per questi motivi, è stata eseguita una modifica della strategia sintetica che ha previsto l'impiego dell'*N,N'*-dimetil-2,2'-diammino-1,1'-bifenile (**86**) come partner nucleofilo del *bis*-clorofosfito **106**. A tale scopo, l'intermedio **106**, preparato come descritto in precedenza, è stato disciolto in toluene e gli è stata aggiunta sotto azoto una miscela di **86** e trietilammina in toluene (Schema 49).



Schema 49 Preparazione del legante **83** mediante reazione del *bis*-clorofosfito con l'*N,N'*-dimetilbifenilammina (**86**), in presenza di trietilammina.

Al termine dell'aggiunta, è stata osservata la precipitazione di un solido bianco finemente disperso, dovuto al cloruro di trietilammonio, e la sospensione è stata mantenuta in agitazione alla temperatura di riflusso del solvente. La reazione è stata seguita mediante TLC ed analisi ^1H e ^{31}P NMR che, dopo 48 ore, hanno mostrato la formazione del legante **83** con una conversione di circa il 65 %, valutata approssimativamente sulla base dello spettro protonico (Figura 29).

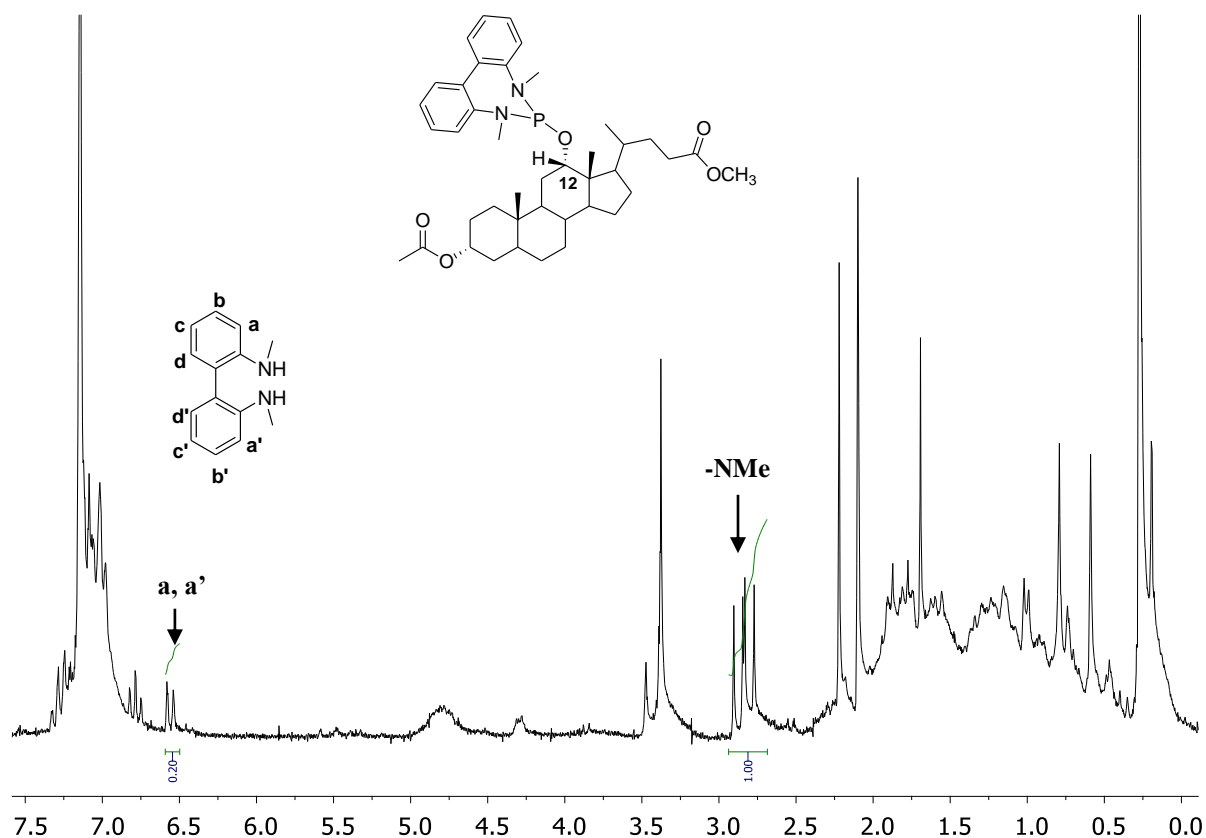


Figura 29 Spettro ^1H NMR (benzene- d_6 , 200 MHz) del grezzo di reazione ottenuto a partire dal bis-clorofosfito e N,N'-dimetilbifenilammina in presenza di trietilammina.

Nello spettro ^1H NMR sono stati osservati i segnali relativi alla formazione del legante **83**, quali i due doppietti dei protoni dei gruppi metilici legati agli atomi di azoto che risuonano a 2,84 ppm ed il segnale poco risolto a 4,30 ppm relativo al protone legato al carbonio 12. Inoltre, è risultato visibile anche il doppietto a 6,56 ppm relativo ai protoni $\text{H}^a/\text{H}^{a'}$ del precursore **86**.

La presenza del prodotto atteso è stata, inoltre, confermata dall'analisi ^{31}P NMR che ha mostrato il segnale a 168,2 ppm, attribuibile alla risonanza dell'atomo di fosforo del legante **83**, insieme a segnali a bassi valori di *chemical shift*, relativi a sottoprodotti contenenti

atomi di fosforo ossidati, presumibilmente dovuti alla degradazione del *bis*-clorofosfito **106** non reagito.

Successivamente, poiché l'analisi TLC del prodotto grezzo, condotta su lastre di allumina neutra, mostrava oltre alle macchie relative alla presenza del prodotto di reazione **83** e del precursore **86**, anche una macchia in corrispondenza della semina dovuta presumibilmente al *bis*-clorofosfito **106**, il prodotto grezzo è stato purificato mediante filtrazione, in atmosfera inerte, su allumina neutra in diverse condizioni di eluente.

In particolare, un primo tentativo di purificazione è stato condotto impiegando diclorometano come solvente di eluizione, recuperando però il prodotto atteso **83** in miscela con una consistente quantità di diammina **86**, ma completamente privo del derivato biliare **106** residuo. Tale risultato ha mostrato, dunque, la possibilità di eliminare facilmente il *bis*-clorofosfito dal prodotto grezzo di reazione, che viene completamente adsorbito sulla fase stazionaria.

A questo punto, al fine di ottenere un prodotto privo del precursore **86** sono state adoperate altre condizioni di eluizione, che hanno previsto in particolare l'impiego di una miscela diclorometano/esano in un rapporto 50:50. In queste condizioni, infatti, l'analisi TLC del prodotto grezzo ha mostrato una buona separazione tra la macchia relativa al precursore **86** ed il prodotto **83**, con un ΔR_f pari a 0,48. Nonostante la buona separazione cromatografica, valutata in queste condizioni, il legante **83** è stato ottenuto in miscela con il substrato diamminico **86**.

Sulla base di questi risultati, considerando le difficoltà riscontrate nell'eliminazione della diammina residua **86** dal legante **83**, è stato condotto un ulteriore tentativo di sintesi impiegando un eccesso del precursore biliare **106** in modo da spingere la reazione verso la formazione del prodotto atteso, ed eliminare in seguito l'eccesso di *bis*-clorofosfito mediante filtrazione in atmosfera inerte su allumina neutra.

In particolare, la sintesi è stata condotta nelle stesse condizioni sperimentali descritte in precedenza, impiegando però 1,2 equivalenti di *bis*-clorofosfito **106**.

La reazione è stata mantenuta in agitazione alla temperatura di riflusso del solvente, seguendone l'evoluzione mediante TLC ed analisi ^1H e ^{31}P NMR che dopo 15 ore hanno mostrato la completa scomparsa del precursore **86**. In particolare, lo spettro protonico ha mostrato: (a) l'assenza dei segnali relativi alla diammina; (b) la formazione del prodotto atteso sulla base dei due doppietti rispettivamente a 2,80 e 2,87 ppm dovuti alla risonanza dei gruppi metilici legati agli atomi di azoto, e il segnale poco risolto a 4,30 ppm, relativo alla risonanza del protone legato al carbonio 12; (c) il leggero eccesso del reagente **106** sulla base

dell'integrazione di alcuni segnali diagnostici quali, il singoletto a 3,37 ppm del gruppo – OMe, presente sia sul *bis*-clorofosfito che sul prodotto **83**, ed il segnale poco risolto a 4,81 ppm, relativo al protone legato al carbonio 3 del legante ed ai protoni 3'-CH e 12'-CH presenti nel precursore biliare (Figura 30).

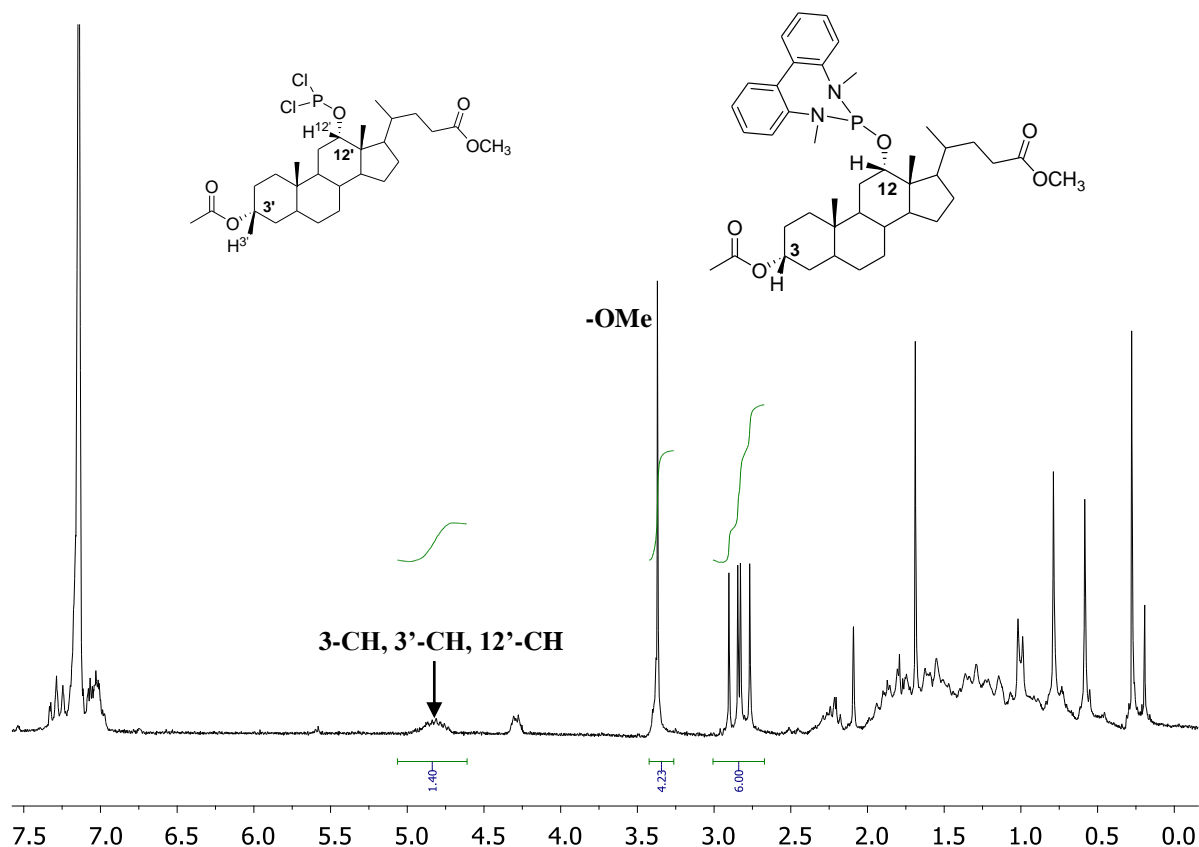


Figura 30 Spettro ^1H NMR (benzene- d_6 , 200 MHz) del grezzo di reazione ottenuto impiegando un eccesso del reagente **104**.

Queste osservazioni sono state confermate dallo spettro ^{31}P NMR che ha mostrato, oltre al segnale a 168,2 ppm, dovuto alla risonanza dell'atomo di fosforo presente nel legante, anche alcuni segnali nella zona di *chemical shift* relativa a sottoprodotti di ossidazione dell'atomo di fosforo, dovuti presumibilmente alla parziale degradazione del *bis*-clorofosfito rimanente.

Il prodotto grezzo è stato, quindi, purificato mediante filtrazione sotto N_2 su allumina neutra, per eliminare l'eccesso di *bis*-clorofosfito **106**, impiegando diclorometano come solvente di eluizione. Tuttavia, l'analisi spettroscopica del prodotto recuperato, a seguito della filtrazione in atmosfera inerte, ha mostrato ancora una volta una miscela del legante atteso e della diammina **86** (Figura 31), nonostante l'assenza di quest'ultima nel grezzo di reazione.

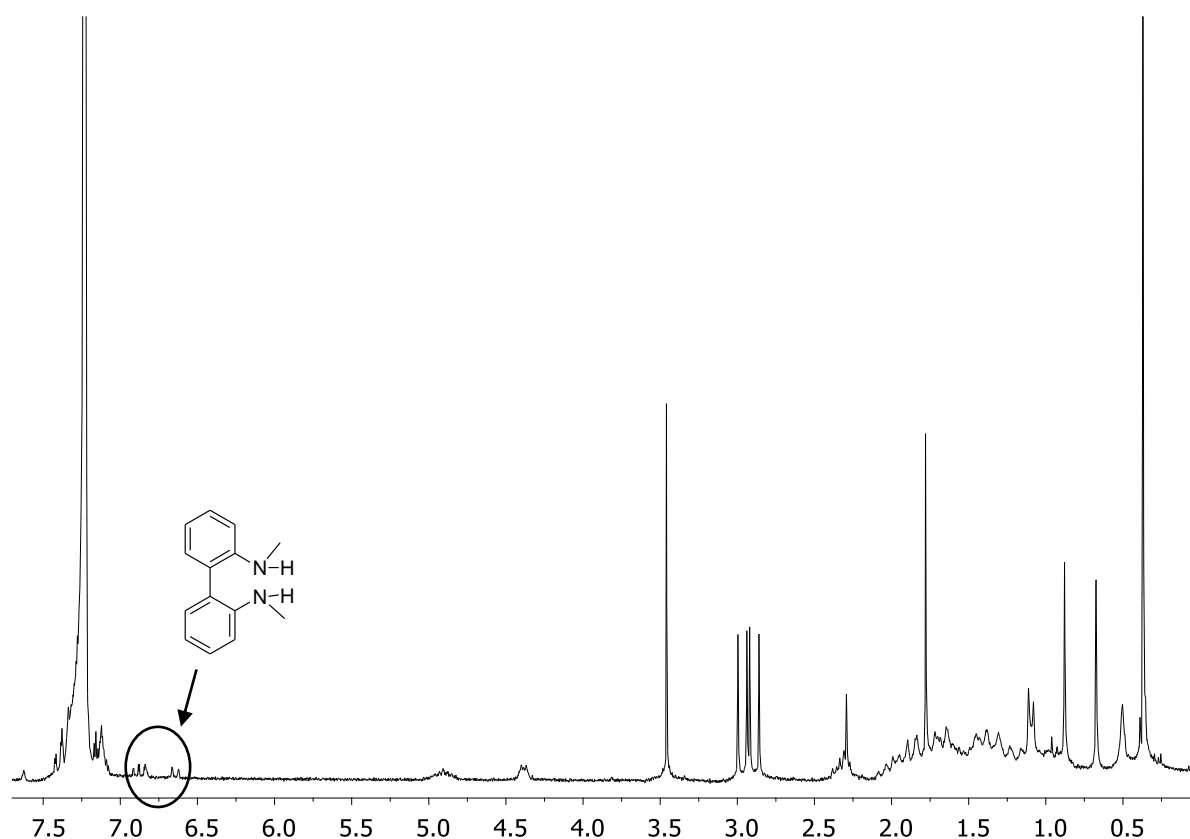
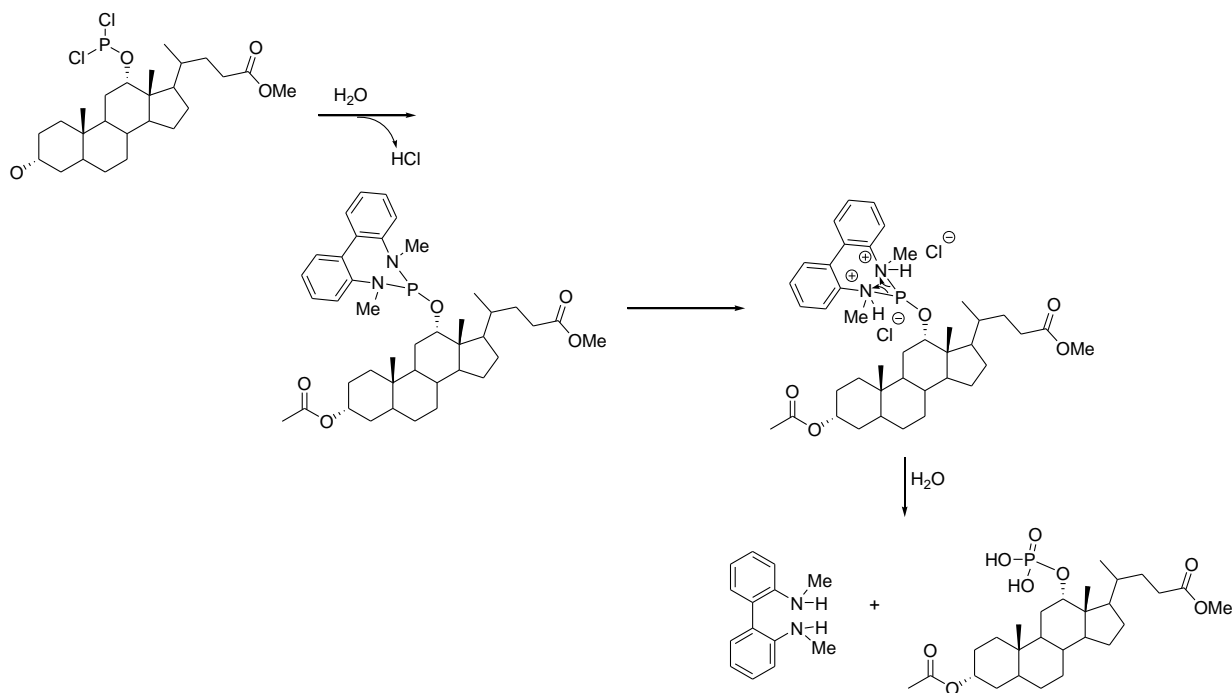


Figura 31 Spettro ^1H NMR (benzene- d_6 , 200 MHz) del prodotto purificato mediante filtrazione su allumina in atmosfera inerte.

Questa osservazione ha suggerito che, presumibilmente, l'umidità residua presente nella fase stazionaria a contatto con il *bis*-clorofosfito presente nel grezzo di reazione abbia promosso la formazione di HCl che, salificando gli atomi di azoto del diammidofosfito, ha causato l'idrolisi ossidativa del legante con contemporaneo ripristino della diammina **86** nel prodotto finale, come illustrato nello Schema 50.



Schema 50 **Ipotesi di meccanismo di degradazione del legante durante lo stadio di purificazione, in presenza di tracce di umidità.**

Per questo motivo, considerando l'elevata tendenza del legante a degradarsi a contatto con l'umidità, oltre a condurre tutte le operazioni in atmosfera inerte, la fase stazionaria impiegata nello stadio di purificazione è stata seccata mediante riscaldamento a $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ per 15 ore sotto vuoto.

In queste condizioni la purificazione del prodotto grezzo, ottenuto lavorando in eccesso di *bis*-clorofosfito, ha permesso di recuperare il legante **83** con una resa del 50 % e completamente puro.

L'analisi ^1H e ^{31}P NMR hanno, infatti, confermato la struttura del composto desiderato senza evidenziare la presenza di altre impurezze. In particolare, dallo spettro protonico sono risultati chiaramente visibili i segnali caratteristici del legante diammidofosfito **83**.

Anche lo spettro ^{31}P ha confermato l'elevata purezza del legante **83**, dato che è risultato visibile un unico singoletto a 168,2 ppm dovuto alla risonanza dell'atomo di fosforo diammidofosfolidinico, senza rilevare segnali del precursore *bis*-clorofosfito o di sottoprodotti di degradazione ossidativa (Figura 32).

La caratterizzazione spettroscopica del diammidofosfito **83** è rimandata al paragrafo 2.5.

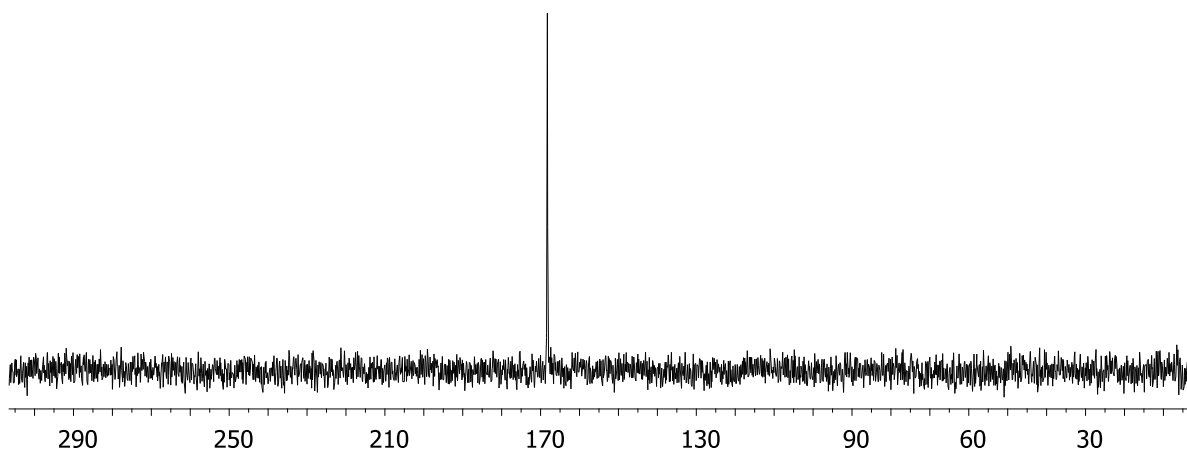
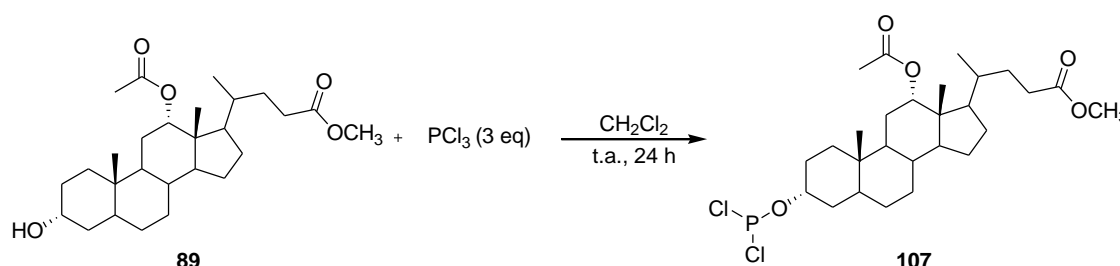


Figura 32 Spettro ^{31}P NMR (benzene- d_6 , 121 MHz) del legante diammidofosfito **83** puro

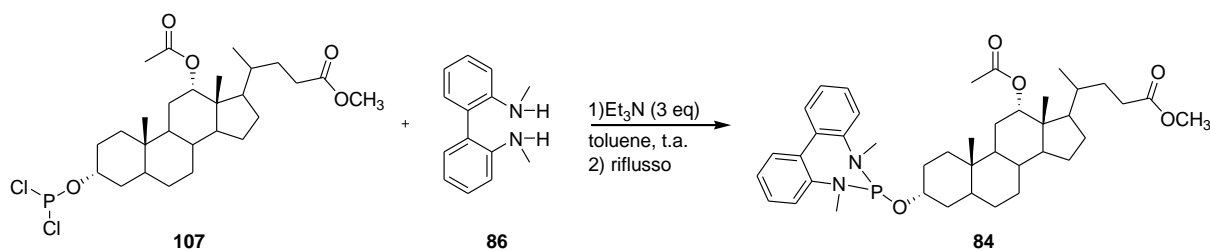
La sintesi del legante **84**, è stata condotta seguendo la procedura sperimentale ottimizzata per la preparazione del diammidofosfito **83**.

A tale scopo, è stato preparato inizialmente il *bis*-clorofosfito **107**, per trattamento del derivato biliare **89** con un eccesso di PCl_3 (Schema 51).



Schema 51 Reazione di formazione del *bis*-clorofosfito **107** per reazione del derivato biliare **84** con un eccesso di PCl_3 .

La reazione è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente per 24 ore, seguendone l'evoluzione mediante analisi TLC che, dopo questo periodo di tempo, ha mostrato la scomparsa del precursore biliare **89**. La miscela di reazione è stata, quindi, trattata seguendo la procedura utilizzata per il *bis*-clorofosfito **106**. Per questo motivo la miscela è stata concentrata a pressione ridotta per rimuovere il PCl_3 in eccesso ed il residuo semisolido risultante, color giallo tenue, è stato disciolto in toluene anidro. In seguito, a questa soluzione è stata aggiunta, sotto flusso di N_2 , una miscela di *N,N'*-dimetil-2,2'-diammino-1,1-bifenile (**86**) e trietilammina in toluene, ottenendo la precipitazione del sale di trietilammonio. Come per il legante **83**, anche per la sintesi del diammidofosfito **84** sono stati impiegati 1,2 equivalenti del *bis*-clorofosfito **107** rispetto alla diammina **86** (Schema 52).



Schema 52 Reazione di formazione del legante diammidofosfito **84** a partire dal bis-clorofosfito **107** e dall'*N,N'*-dimetil-2,2'-bifenilammina.

La reazione è stata mantenuta in agitazione alla temperatura di riflusso del solvente per 32 ore, seguendone il decorso mediante analisi TLC. Al termine della reazione, la sospensione è stata filtrata sotto N_2 , per eliminare il sale di trietilammonio e concentrata a pressione ridotta. Il residuo semisolido risultante è stato caratterizzato mediante analisi spettroscopica 1H e ^{31}P NMR, che hanno mostrato la formazione del prodotto di interesse in miscela con una piccola quantità del precursore *bis*-clorofosfito **107**, impiegato in leggero eccesso.

In particolare, dallo spettro protonico (Figura 33), sono risultati chiaramente visibili alcuni segnali caratteristici della presenza del legante **84** quali: (a) il doppietto a 2,89 ppm dovuto alla risonanza dei gruppi metilici legati agli atomi di azoto; (b) il singoletto a 3,46 ppm relativo ai protoni del gruppo –OMe; (c) il segnale poco risolto a 4,16 ppm dovuto alla risonanza del protone legato al carbonio in posizione 3; (d) il singoletto slargato a 5,28 ppm relativo alla risonanza del protone legato al carbonio in posizione 12.

Il leggero eccesso del precursore biliare **107** è risultato evidenziabile sulla base del confronto degli integrali dei segnali del legante **84**, come il doppietto a 2,89 ppm dovuto alla risonanza dei protoni metilici legati agli atomi di azoto, e gli integrali di alcuni segnali diagnostici identificativi della presenza del precursore biliare **107** quali, il singoletto a 3,46 ppm dovuto alla sovrapposizione dei protoni del gruppo metossilico estereo, presente sia sul *bis*-clorofosfito **107** che sul legante **84**, ed il segnale slargato a 5,29 ppm, relativo alla risonanza del protone legato al carbonio in 12 nel legante e all'analogo protone presenti nel precursore biliare **107** (Figura 33).

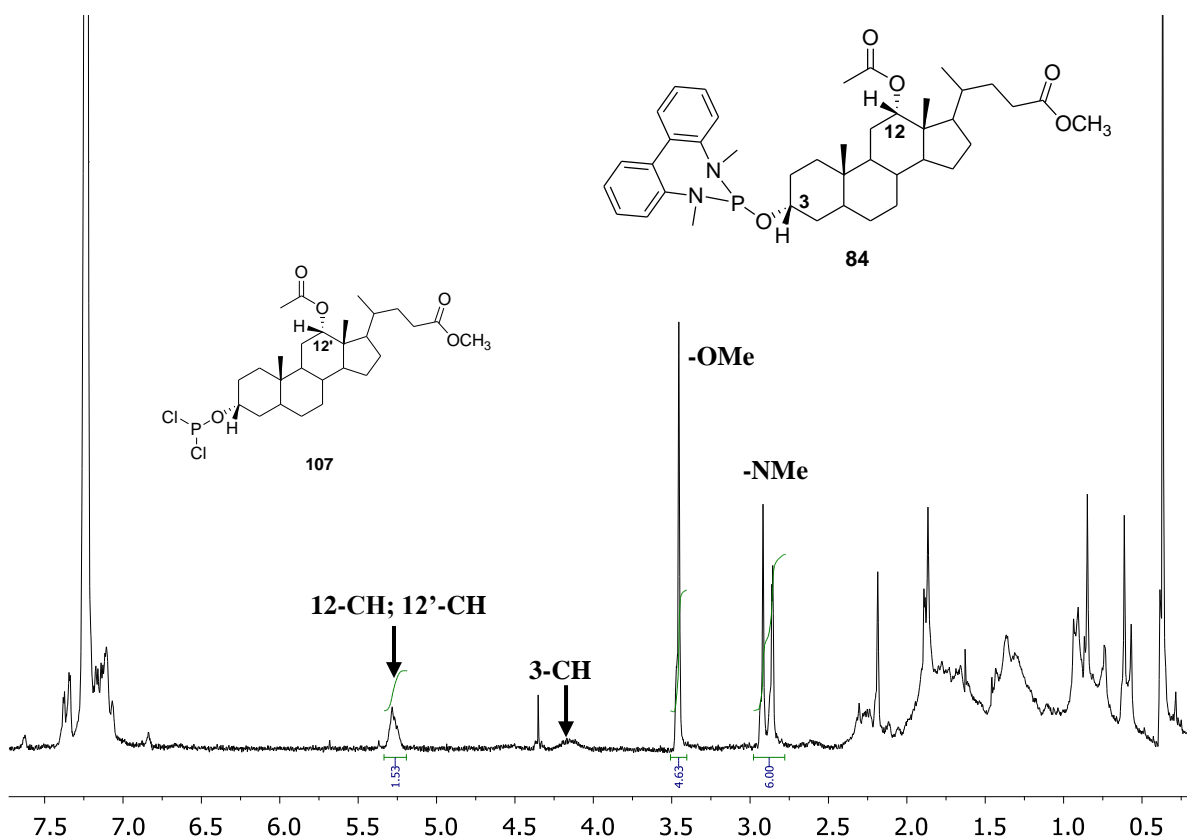
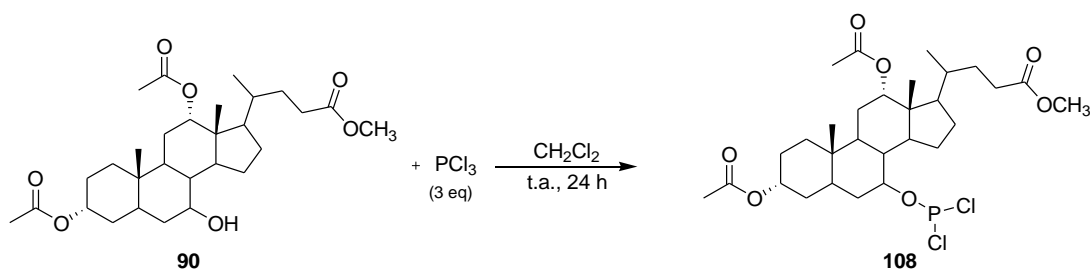


Figura 33 Spettro ^1H NMR (benzene- d_6 , 200 MHz) del prodotto grezzo relativo alla reazione di formazione del legante **84**.

Il prodotto grezzo è stato purificato mediante filtrazione su allumina neutra, preventivamente seccata sotto vuoto per 12 ore a $160\text{ }^\circ\text{C}$, ottenendo in questo modo il legante **84** puro e con una resa del 38 %, che è stato caratterizzato mediante spettroscopia NMR (vedi paragrafo 2.5).

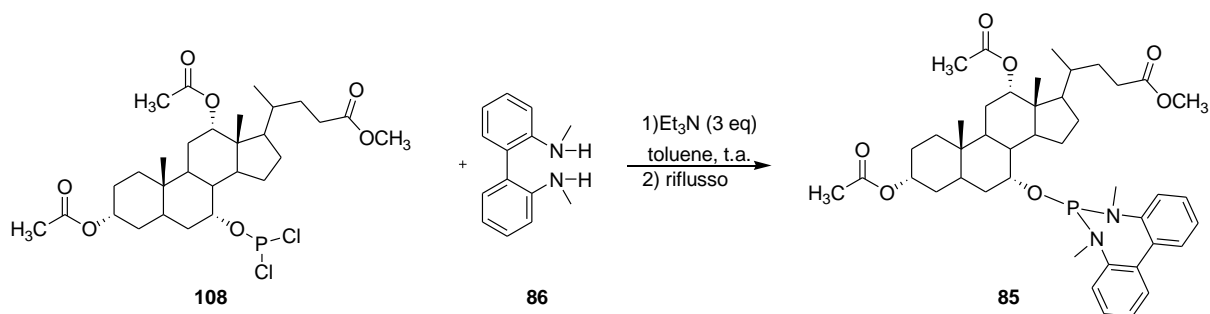
Per quanto riguarda la sintesi del legante **85** è stata condotta analogamente ai leganti **83** e **84**, impiegando come precursori il *bis*-clorofosfito **108** e la diammina **86**.

Inizialmente è stata, dunque, necessaria la preparazione del *bis*-clorofosfito **108** ottenuto per trattamento del derivato biliare **90** con un eccesso di PCl_3 (Schema 53).



Schema 53 Reazione di formazione del *bis*-clorofosfito **108**, a partire dal derivato biliare **90** e PCl_3 .

La miscela è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente per 24 ore, seguendo il decorso della reazione mediante analisi TLC, che al termine di questo periodo, ha mostrato la scomparsa del substrato di partenza **90**. La miscela di reazione è stata quindi concentrata a pressione ridotta per rimuovere l'eccesso di PCl_3 ed il residuo semisolido ottenuto è stato disciolto in toluene anidro. A questa soluzione, in seguito, è stata aggiunta una miscela di diammina **86** e trietilammina in toluene anidro (Schema 54).



Schema 54 Reazione di formazione del legante **85** a partire dal bis-clorofosfito **108** e *N,N'*-dimetil-2,2'-diamminobifenile (**86**).

La miscela di reazione è stata mantenuta in agitazione alla temperatura di riflusso del solvente, seguendone l'evoluzione mediante TLC e spettroscopia ^1H e ^{31}P NMR, che dopo 48 ore non hanno mostrato la formazione del prodotto di interesse **85**.

Questo risultato può essere spiegato considerando che il gruppo ossidrilico in posizione 7 nei derivati biliari risulta essere il meno reattivo per motivi di ingombro sterico e la sua derivatizzazione fornisce il prodotto finale con rese basse.^{33, 81}

Pertanto, è plausibile ipotizzare che la conformazione assunta dal bis-clorofosfito **108** abbia reso l'atomo di fosforo inaccessibile all'attacco nucleofilo da parte della diammina **86**, non consentendo la formazione del legante **85**.

2.5. Caratterizzazione NMR e misure ^{31}P NMR a temperatura variabile dei leganti 83 e 84.

Gli spettri ^1H e ^{31}P NMR monodimensionali hanno mostrato risonanze che per posizione, intensità e molteplicità sono risultati in accordo con le strutture dei leganti diammidofosfito **83** e **84**.

Lo spettro ^1H NMR del diammidofosfito **83** (Figura 34 e Figura 35) presenta alcuni segnali la cui attribuzione risulta piuttosto semplice: (a) i due singoletti a 0,54 e 0,75 ppm dovuti rispettivamente alla risonanza dei protoni dei raggruppamenti metilici 18 e 19; (b) il doppietto a 0,96 ppm relativo ai protoni metilici in posizione 21, con una costante di accoppiamento pari a 6,09 Hz tipica di una J^3 ; (c) il singoletto a 1,65 ppm dovuto alla risonanza del raggruppamento metilico $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$; (d) il multipletto tra 2,11-2,27 ppm dovuto alla risonanza dei protoni in posizione 23; (e) due doppietti, centrati a 2,76 e 2,83 ppm, dovuti alla risonanza dei protoni metilici $-\text{NCH}_3$ che forniscono un valore della costante J pari a 12 Hz, a seguito dell'accoppiamento H-P; (f) il singoletto a 3,33 ppm relativo ai protoni metossilici; (g) il segnale poco risolto a 4,25 ppm dovuto alla risonanza del protone in posizione 12; e (h) il segnale di multipletto a 4,77 ppm relativo al protone in posizione 3.

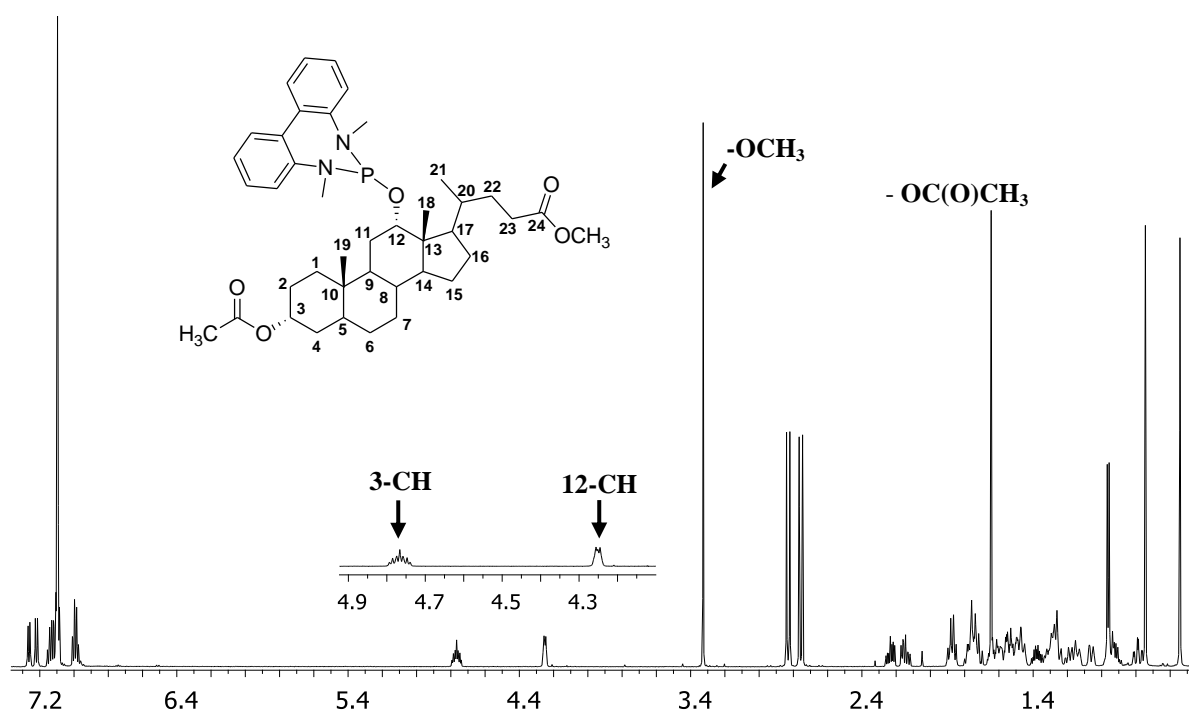


Figura 34 Spettro ^1H (benzene- d_6 , 600 MHz) del legante **83**.

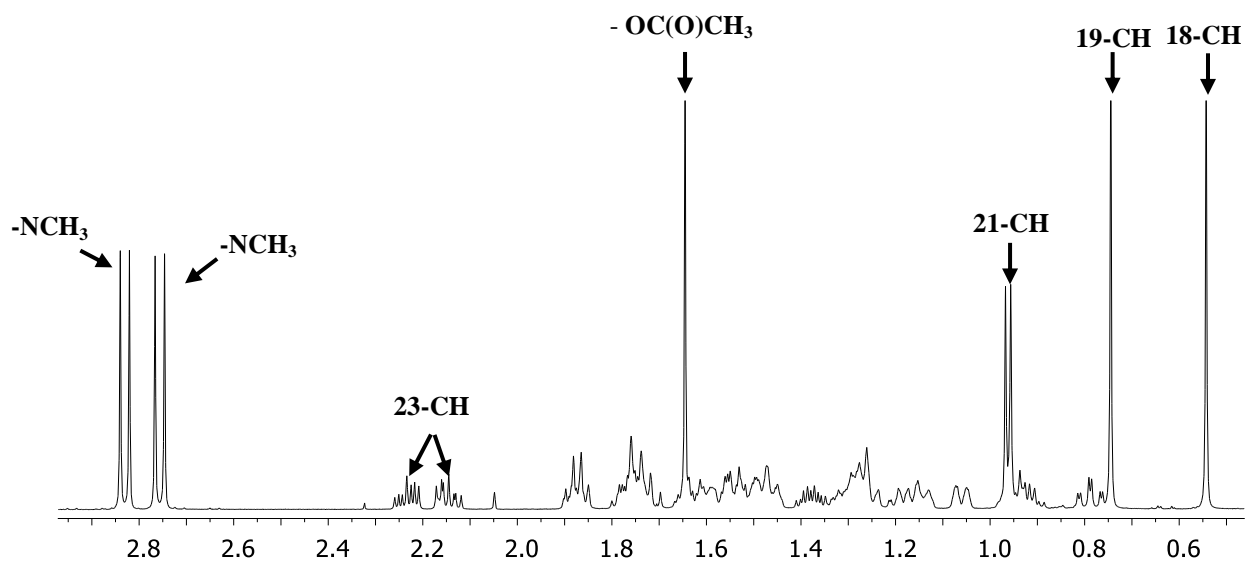


Figura 35 Ingrandimento dello spettro ^1H (benzene- d_6 , 600 MHz) del legante 83 della zona compresa tra 0,5-2,9 ppm.

Data la complessità dello scheletro colestanico, che possiede un gran numero di protoni alifatici, molti dei quali diastereotopici, l'attribuzione dei vari segnali in questa zona è impossibile solo sulla base dello spettro protonico monodimensionale; inoltre risulta piuttosto difficoltosa anche l'attribuzione dei protoni aromatici dal momento che l'unità N,N' -dimetil-2,2'-diamminobifenilica perde la simmetria C_2 in seguito al legame con il derivato biliare. Pertanto, per una migliore caratterizzazione del composto è stato registrato uno spettro bidimensionale usando la tecnica NMR COSY che, consente di individuare gli accoppiamenti scalari di tipo geminale $-^2J-$ e vicinale $-^3J-$ sulla base dei *cross-peak* che connettono segnali protonici differenti (Figura 36).

Tale caratterizzazione ha confermato l'attribuzione dei segnali eseguita sulla base dello spettro protonico monodimensionale ed ha consentito l'ulteriore attribuzione dei segnali relativi alla zona aromatica (Figura 37) e di alcuni gruppi di segnali della zona alifatica (Figura 38, Figura 39).

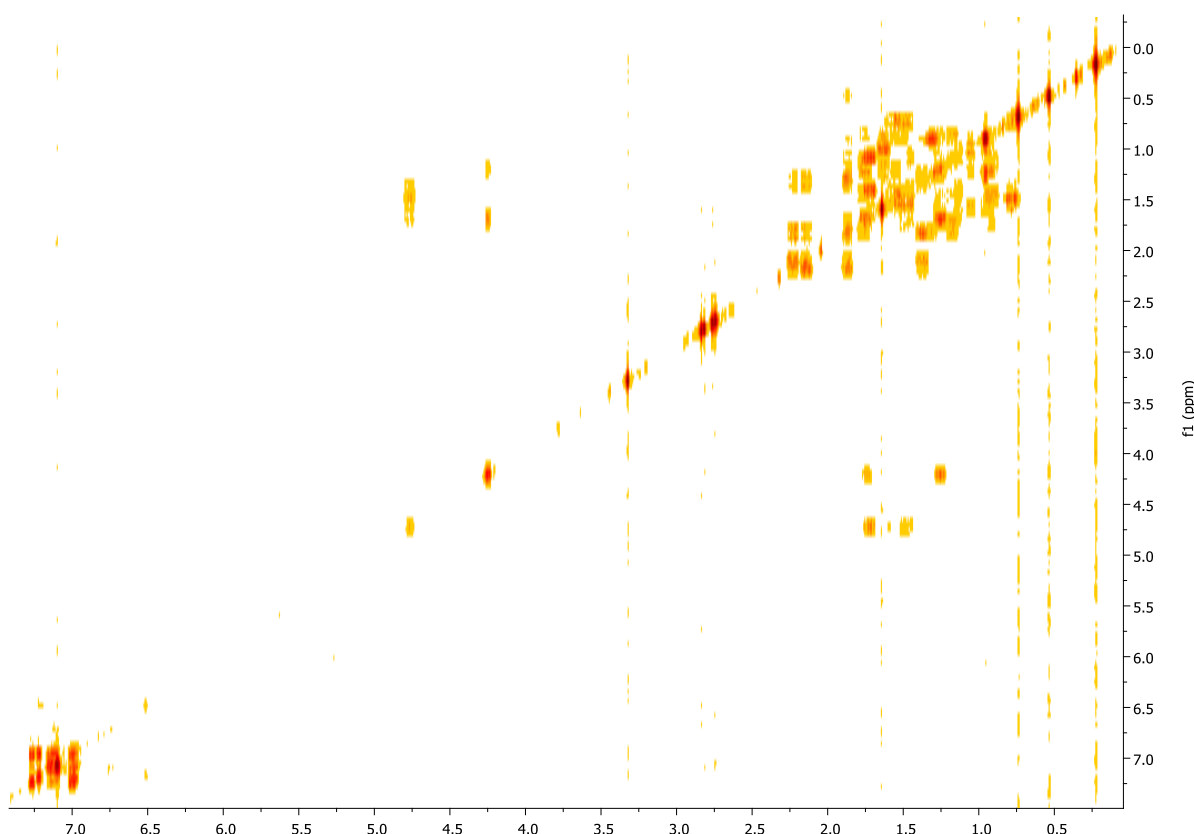


Figura 36 Mappa COSY del legante **83** (benzene- d_6).

Come punto di partenza per l'attribuzione dei segnali dei protoni aromatici sono stati presi in considerazione i segnali a 7,22 e 7,26 ppm (Figura 37), che essendo quelli presenti a campi più bassi, per confronto con i segnali presenti nello spettro della diammina **86**, sono stati attribuiti ai protoni H^d e $H^{d'}$, questi protoni danno due doppi doppietti con costanti di accoppiamento pari a 7,6 Hz, caratteristica di un accoppiamento *orto*, e pari a 1,45 Hz tipica di un accoppiamento *meta*. Questi segnali correlano nella mappa COSY con il segnale a 6,99 ppm, che è quindi attribuibile ai protoni H^e e $H^{e'}$. Questi protoni danno un doppio quartetto con un valore della costante di accoppiamento 3J pari a 7,11 Hz ed una costante 4J pari a 1,24 Hz. Questi segnali correlano nella mappa COSY con i segnali compresi tra 7,03-7,15 ppm attribuibili ai protoni $H^{a/a'}$ e $H^{b/b'}$, che forniscono sullo spettro protonico monodimensionale un multipletto a causa di una sovrapposizione dei segnali con quello del solvente.

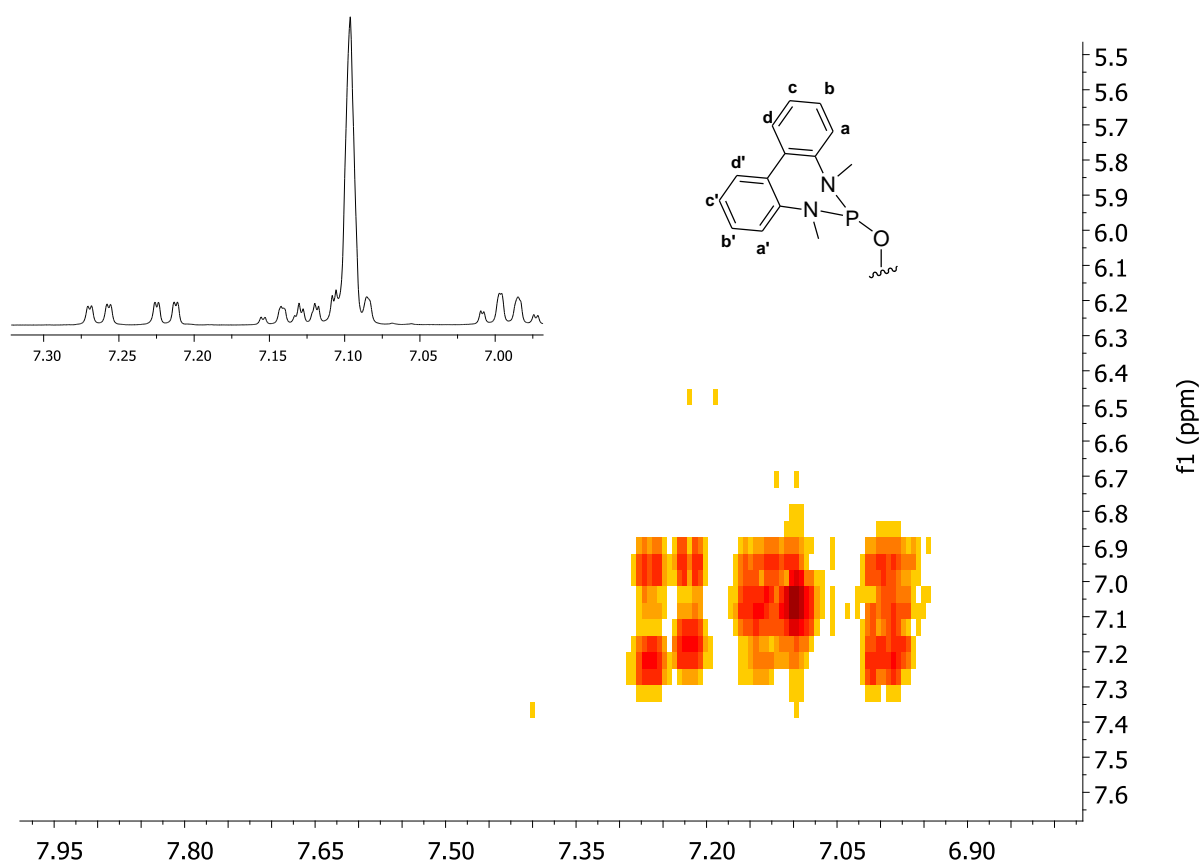


Figura 37 Ingrandimento della mappa COSY (benzene- d_6 , 600 MHz) del composto 83, della zona compresa tra 6,80-7,95 ppm. In alto, ingrandimento spettro ^1H NMR (benzene- d_6 , 600 MHz) del diammidofosfito 83, della zona compresa tra 6,95-7,30 ppm.

Come punto di partenza per l'attribuzione dei segnali dei protoni alifatici è stato preso in considerazione il segnale a 4,25 ppm relativo al protone in posizione 12, che correla nella mappa COSY con i segnali a 1,73 ppm e a 1,20 ppm attribuibili ai protoni vicinali in posizione 11 (Figura 38). I protoni in posizione 23, invece, che sullo spettro protonico risuonano nell'intervallo di *chemical shift* compreso tra 2,11-2,27 ppm, correlano sulla mappa COSY con i segnali a 1,87 ppm e a 1,38 ppm attribuibili ai protoni in posizione 22 (Figura 39). Il doppietto a 0,96 ppm relativo al raggruppamento metilico 21, correla sulla mappa COSY con il segnale a 1,28 ppm dovuto alla risonanza del protone metinico in posizione 20 (Figura 39). Quest'ultimo, a sua volta, dà una correlazione scalare con il protone metinico in posizione 17 che risuona a 1,54 ppm.

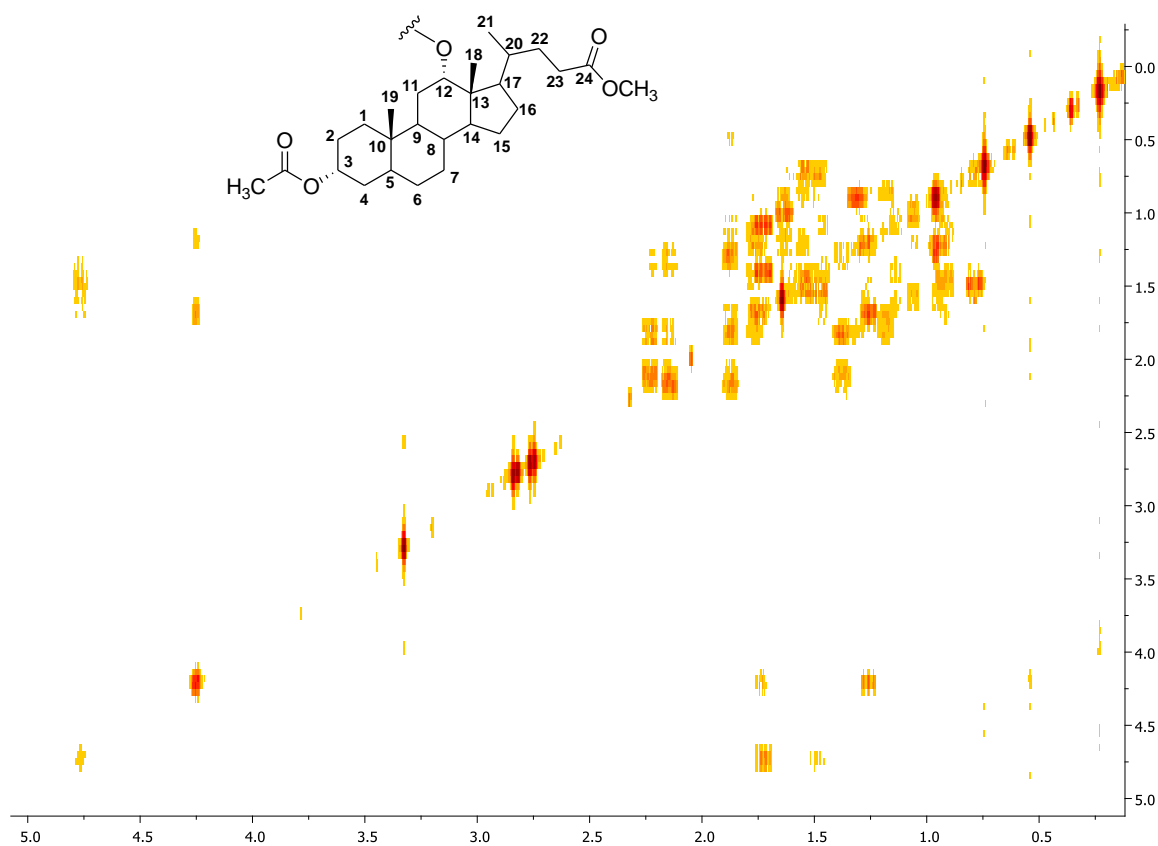


Figura 38 Ingrandimento della mappa COSY (benzene- d_6 , 600 MHz) del composto 83, della zona compresa tra 0,5-5,0 ppm.

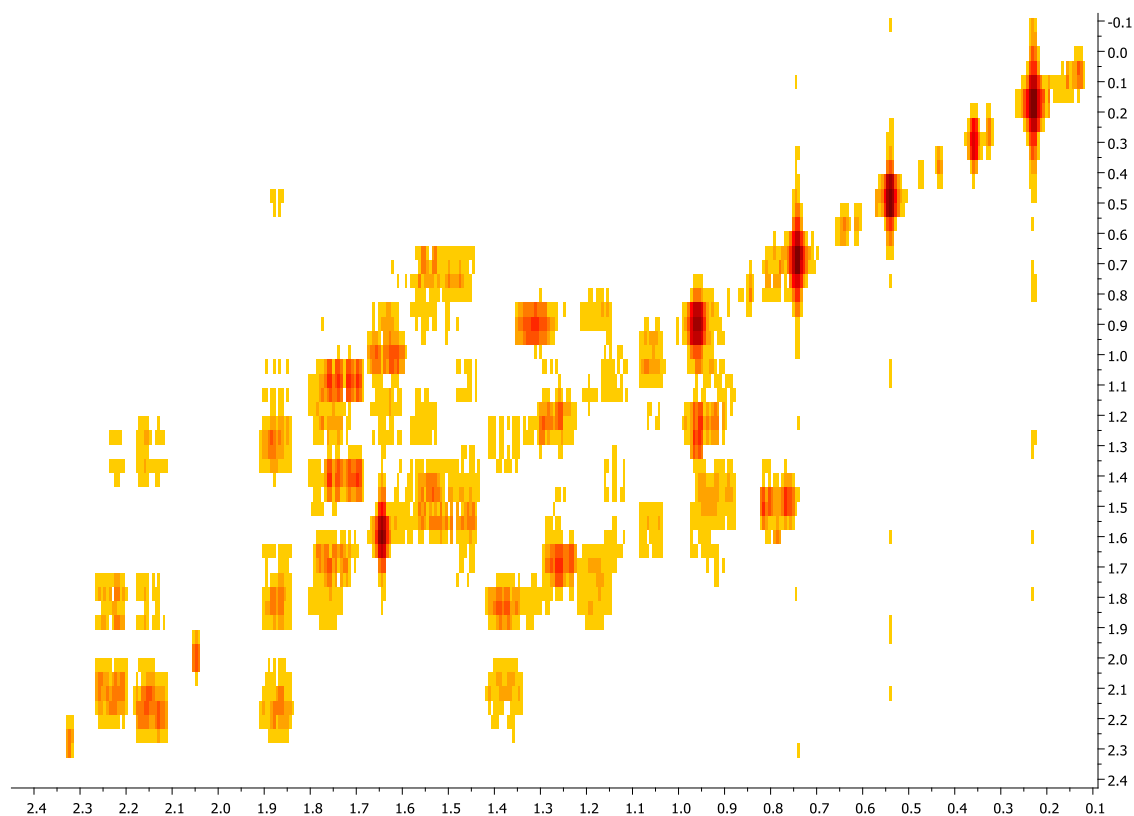


Figura 39 Ingrandimento della mappa COSY (benzene- d_6 , 600 MHz) del composto 83, della zona compresa tra 0,1-2,4 ppm.

La caratterizzazione del legante diammidofosfito **84** è stata eseguita sulla base dello spettro ^1H NMR monodimensionale (Figura 40, Figura 41), che ha permesso di attribuire: (a) il singoletto a 0,53 ppm dovuto alla risonanza dei protoni del raggruppamento metilico 18, che si sovrappone parzialmente al doppietto centrato a 0,49 ppm dovuto alla risonanza dei protoni metilici 21; (b) il singoletto a 0,76 ppm dovuto alla risonanza dei protoni in posizione 19; (c) il singoletto a 1,77 ppm dovuto alla risonanza dei protoni metilici del raggruppamento $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}-$; (d) i due doppietti, parzialmente sovrapposti, centrati a 2,79 ppm dovuti alla risonanza dei protoni metilici $-\text{NCH}_3$, che si accoppiano con l'atomo di fosforo con una costante J pari a 11,3 e 12,5 Hz; (e) il segnale di multipletto a 4,03 ppm dovuto alla risonanza del protone in 3; (f) il segnale poco risolto a 5,17 ppm relativo al protone in 12. Data la sovrapposizione con il segnale del solvente deuterato, l'attribuzione dei protoni aromatici è risultata impossibile sulla base dello spettro protonico monodimensionale.

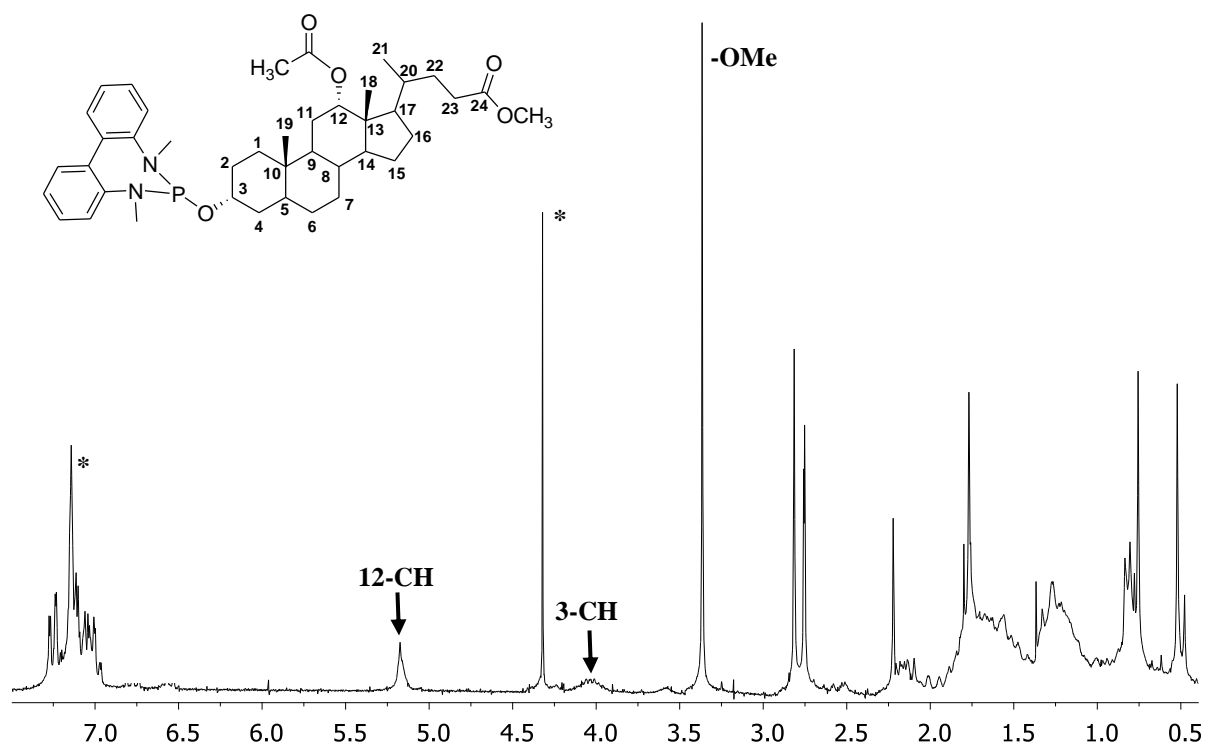


Figura 40 Ingrandimento dello spettro ^1H NMR (benzene- d_6 , 200 MHz) del legante **84** della zona compresa tra 2,7-2,9 ppm. I segnali marcati con un asterisco sono dovuti al solvente.

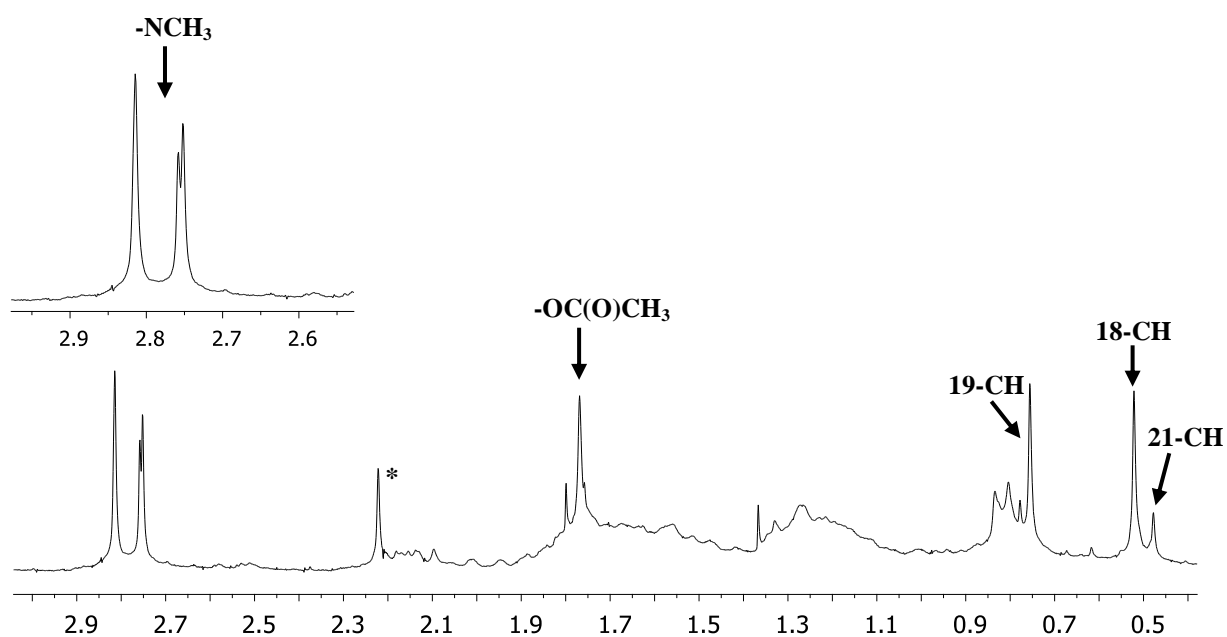


Figura 41 Ingrandimento dello Spettro ^1H NMR (benzene-d_6 , 200 MHz) del legante 84 nella zona compresa tra 0,4-3,0 ppm. Il segnale marcato con un asterisco è dovuto al solvente.

3. Studio delle proprietà dinamiche e stereochimiche dei leganti e dei loro complessi di Rh

3.1. Diammidofosfiti 83 e 84

Quando l'unità *N,N'*-dimetil-2,2'-diammino-1,1'-bifenilica, che possiede un asse stereogenico labile, si lega al derivato biliare enantiomericamente puro attraverso la formazione di un ciclo diazafosfolidinico nei diammidofosfiti **83** o **84**, si possono ottenere in linea di principio due diastereoisomeri. In questi composti la libera rotazione intorno al legame Ar-Ar risulta impedita, ma può essere possibile l'inversione *tropos* tra le due forme diastereoisomeriche M e P (Figura 42), se la barriera energetica all'interconversione non è troppo elevata.

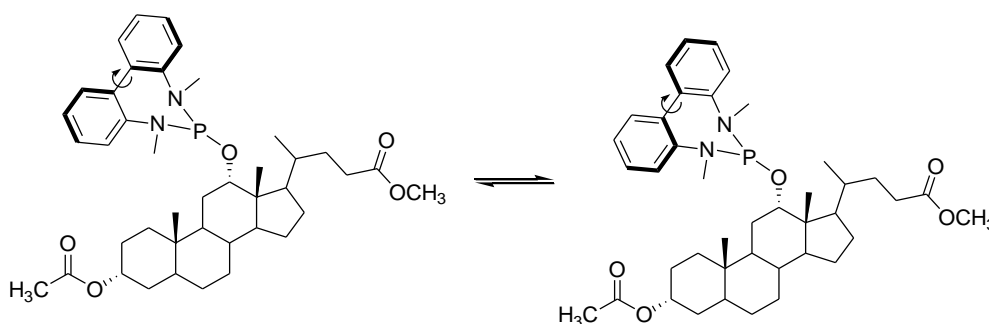


Figura 42 Equilibrio di interconversione *tropos* tra le forme M e P nel diammidofosfito 83.

Si possono, dunque, ottenere o due specie diastereoisomeriche propriamente dette (diastereoisomeri *atropoisomerici*) oppure due diastereoisomeri labili in rapido equilibrio tra loro (diastereoisomeri *tropoisomerici*). In entrambi i casi, i due diastereoisomeri possono essere presenti in proporzioni diverse (al limite anche uno solo), in funzione della capacità dell'unità steroidea di trasferire l'informazione chirale all'unità biarilica. In base alla considerazione che due diastereoisomeri sono distinguibili mediante spettroscopia NMR e

tenendo conto che la presenza dell'atomo di fosforo consente di registrare spettri ^{31}P NMR decisamente più semplici rispetto agli spettri ^1H NMR, le proprietà stereochimiche (eventuale prevalenza di un diastereoisomero ed entità di tale prevalenza) e dinamiche (equilibrio veloce o lento tra i due diastereoisomeri e valutazione della barriera energetica all'interconversione) dei diammidofosfiti **83** e **84** sono state indagate mediante spettroscopia ^{31}P NMR a temperatura variabile. Gli spettri ^{31}P NMR sono stati registrati su soluzioni dei leganti in toluene, utilizzando H_3PO_4 come riferimento esterno.

Lo spettro ^{31}P NMR del diammidofosfito **83**, registrato a temperatura ambiente presenta un segnale a 168,2 ppm (Figura 43) che, abbassando la temperatura, subisce un allargamento fino a sdoppiarsi in due segnali distinti a 164,6 ppm e a 169,0 ppm, alla temperatura di -50°C .

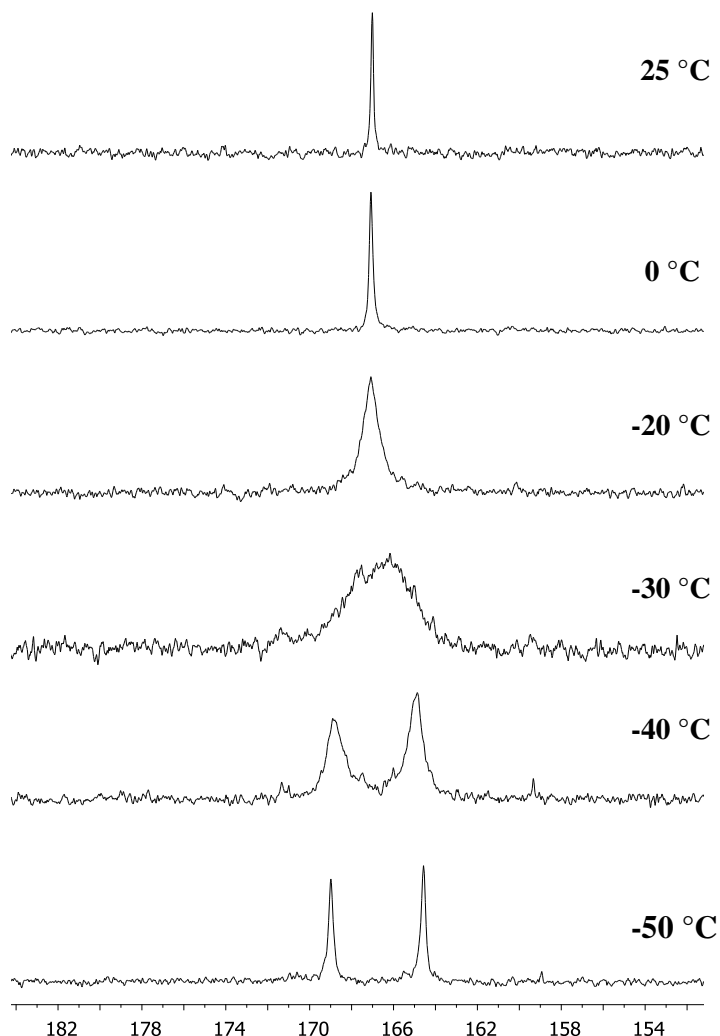


Figura 43

Spettro ^{31}P NMR (toluene- d_6 , 80 MHz) a temperatura variabile del legante diammidofosfito **83**.

Tale andamento permette di affermare che il legante **83** è presente come miscela di diastereoisomeri (Figura 42), in rapido equilibrio tra loro a temperatura ambiente, equilibrio che rallenta a bassa temperatura, fino a consentire di ottenere i segnali relativi a ciascun diastereoisomero M e P.

Sulla base del valore delle aree integrate dei due segnali alla temperatura di -50°C , è stato valutato un rapporto tra i due diastereoisomeri pari a 47/53.

Lo spettro ^{31}P NMR del diammidofosfito **84**, registrato a temperatura ambiente presenta un segnale a 175,8 ppm (Figura 44) che, abbassando la temperatura, subisce un allargamento fino a sdoppiarsi in due segnali distinti a 179,7 ppm e a 181,5 ppm, alla temperatura di -10°C .

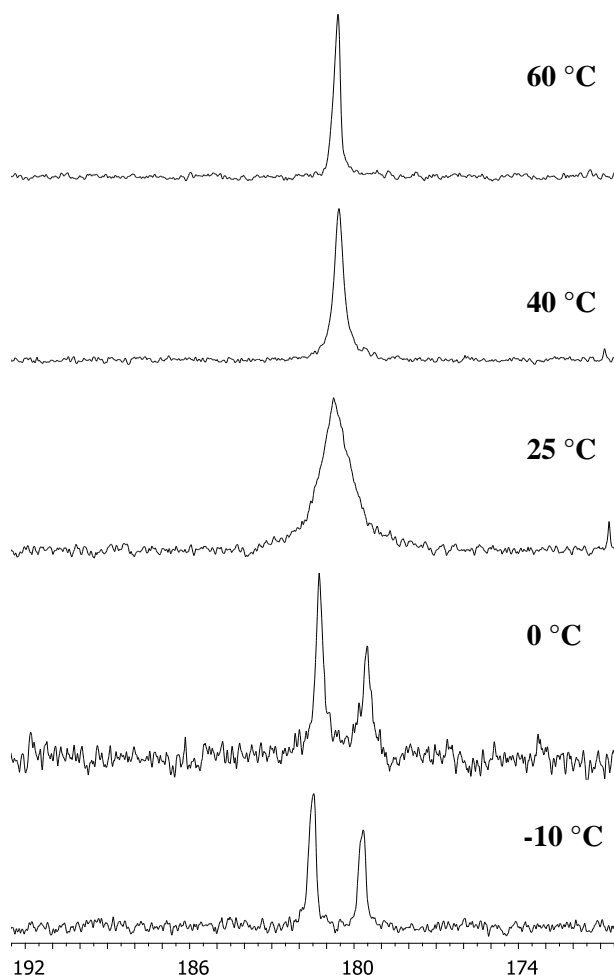


Figura 44 Spettro ^{31}P NMR (toluene, 80 MHz) a temperatura variabile del legante diammidofosfito **84**.

Tale andamento permette di affermare che **84** è presente come miscela di diastereoisomeri (Figura 45), in rapido equilibrio tra loro a temperatura ambiente, equilibrio

che rallenta a bassa temperatura, fino ad osservare a -10°C i segnali relativi a ciascun diastereoisomero M e P.

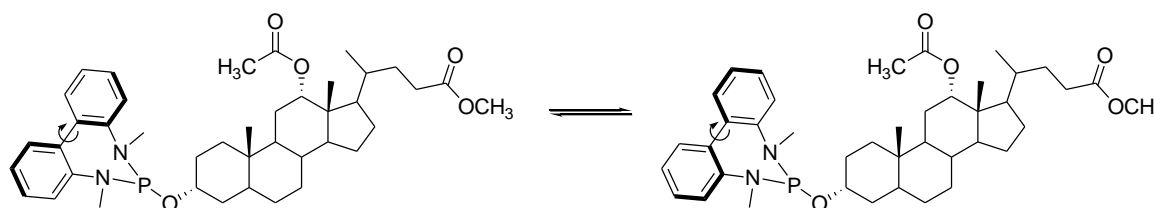


Figura 45 Equilibrio di interconversione dei due diastereoisomeri M e P del legante **84**.

Sulla base del valore delle aree integrate dei due segnali alla temperatura di -10°C , è stato valutato un rapporto tra i due diastereoisomeri pari a 40/60.

Gli spettri ^{31}P NMR del legante **84**, registrati invece ad alte temperatura mostrano come il segnale slargato a 175,7 ppm, che si osserva a temperatura ambiente, si stringe fino ad osservare un segnale ben risolto a 174,3 ppm, alla temperatura di 60°C (Figura 44).

Il fatto che la temperatura di decoalescenza per il legante **83** sia più bassa (-50°C) rispetto a quella osservata per il legante **84** (-10°C) significa che l'equilibrio tra le due specie diastereoisomeriche del legante **83** è più veloce e, quindi, la barriera energetica di interconversione tra le due forme M e P è più bassa rispetto a quella relativa all'equilibrio tra i due diastereoisomeri del legante **84**. L'energia di attivazione per il processo di interconversione può essere calcolata sulla base dei dati NMR, secondo la formula:⁸²

$$\Delta G_c^{\#} = 4.57 T_c \left[10.32 + \log_{10} \left(\frac{T_c}{\Delta \nu} \right) \right]$$

dove T_c è la temperatura di decoalescenza espressa in gradi Kelvin e $\Delta \nu$ è la differenza in frequenza dei due segnali alla temperatura di decoalescenza, espressa in Herz. Da questi dati si calcola che, il valore di energia di attivazione ($\Delta G_c^{\#}$) risulta essere di 10,3 Kcal/mol per il legante **83** e di 12,7 Kcal/mol per il legante **84**.

3.2. Complessi di Rh(I) con i diammidofosfiti **83 e **84****

Come discusso nel capitolo 1 composti chirali del fosforo trivalente trovano largo impiego come leganti in reazioni enantioselettive catalizzate da rodio. Per questo motivo, prima di pensare ad un impiego degli ammidofosfiti **83** e **84** in catalisi asimmetrica, è risultato interessante studiare la loro complessazione al Rh(I). In particolare è stato condotto uno studio di complessazione del diammidofosfito **83** impiegando diversi precursori di rodio (I) quali $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$, impiegato in reazioni di idrogenazione asimmetrica di olefine,^{83,84} $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ e $\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{acac}$, usati in reazioni di addizione coniugata di organoborani ad olefine elettronpovere.⁸⁵ Per il legante **84**, invece, è stato impiegato solo il $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$.

Ancora una volta lo studio è stato effettuato mediante spettroscopia ^{31}P NMR. La scelta è stata dettata oltre che dalla semplicità degli spettri che si ottengono, anche dal fatto che il rodio ha spin $\frac{1}{2}$ e quindi l'atomo di fosforo che gli si coordina si accoppia con esso, dando così un'ulteriore conferma della formazione del complesso.

3.2.1. Studio della complessazione dei leganti **83 e **84** al $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$**

Lo studio dei complessi del legante **83** con il $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ è stato realizzato mediante analisi spettroscopica ^{31}P NMR a temperatura variabile su una miscela di $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ e del legante **83** in rapporto molare P:Rh pari a 2, in diclorometano. Lo spettro ^{31}P NMR della miscela, registrato a temperatura ambiente dopo 30 minuti dalla preparazione del campione, ha mostrato la presenza di un doppietto centrato a 135,9 ppm con una costante di accoppiamento J pari a 211 Hz, accanto al quale, a valori di chemical shift inferiori, è appena visibile un segnale basso e slargato. Inoltre, non è più presente il segnale a 168,3 ppm relativo alla risonanza dell'atomo di fosforo del legante libero (Figura 46).

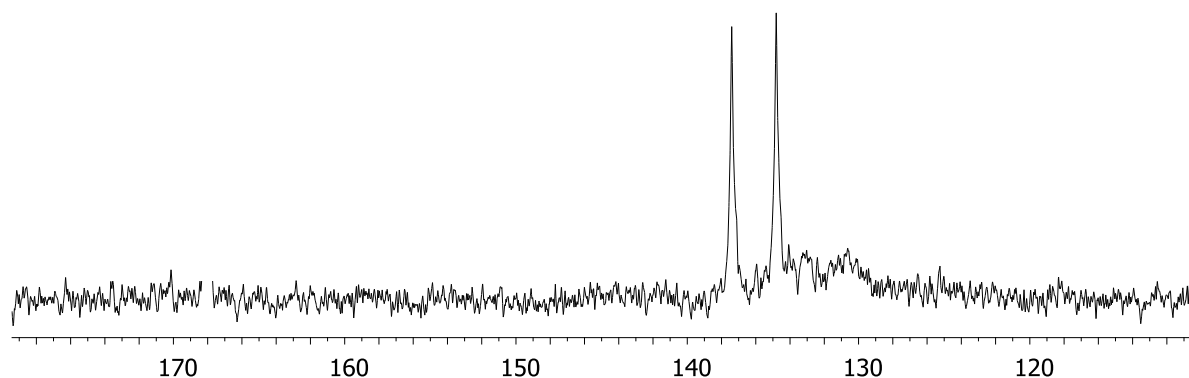


Figura 46 Spettro ^{31}P NMR (CH_2Cl_2 , 80 MHz) a temperatura ambiente, dopo 30 minuti, della miscela $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4\text{:83=1:2}$.

Dato il rapporto stechiometrico Rh/L utilizzato nella preparazione del complesso e l'assenza del segnale del legante libero, è plausibile ipotizzare che il doppietto osservato sia riconducibile alla formazione di un complesso disostituito, cioè un complesso in cui al centro metallico sono coordinati due molecole di legante **83**. D'altra parte, considerando la natura bidentata del legante cicloottadiene nel $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$, la formazione di un complesso monosostituito, in cui cioè una sola molecola di legante è coordinata al rodio risulta assai poco probabile. Abbassando la temperatura fino a -50°C , temperatura alla quale sono chiaramente distinguibili i segnali dei due diastereoisomeri del legante libero, il segnale di doppietto rimane invariato, mentre il segnale largo si risolve in una serie di segnali poco intensi, già a -20°C , che con l'ulteriore diminuzione della temperatura si spostano leggermente sovrapponendosi tra loro ed al segnale più intenso (Figura 47).

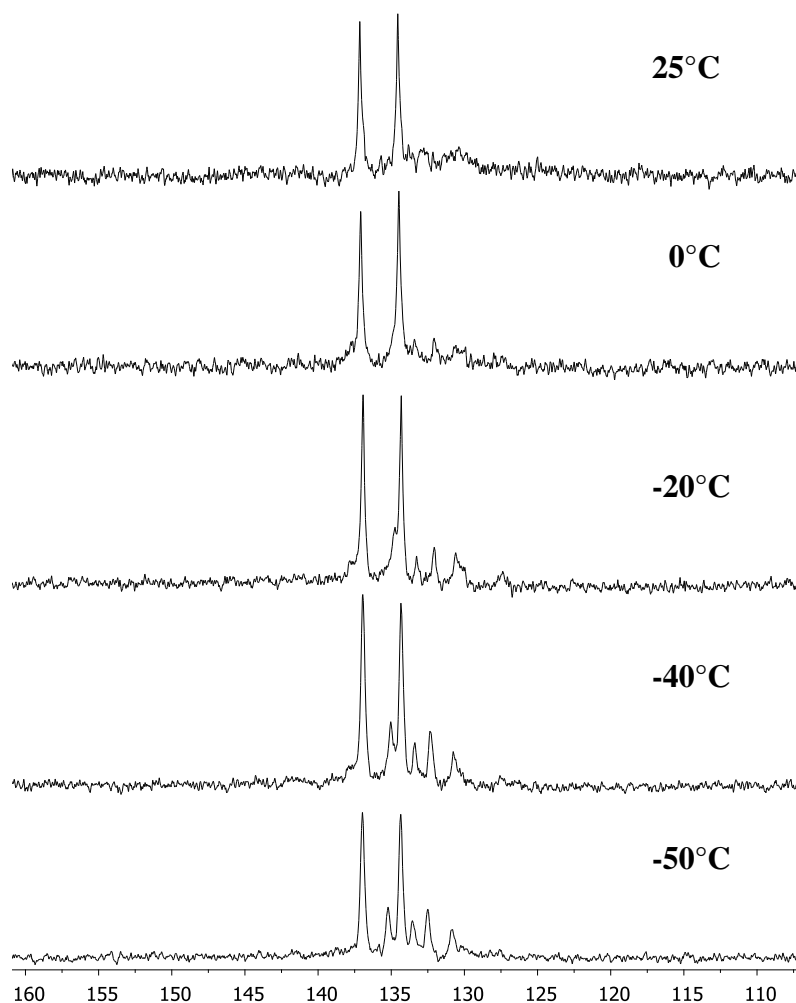
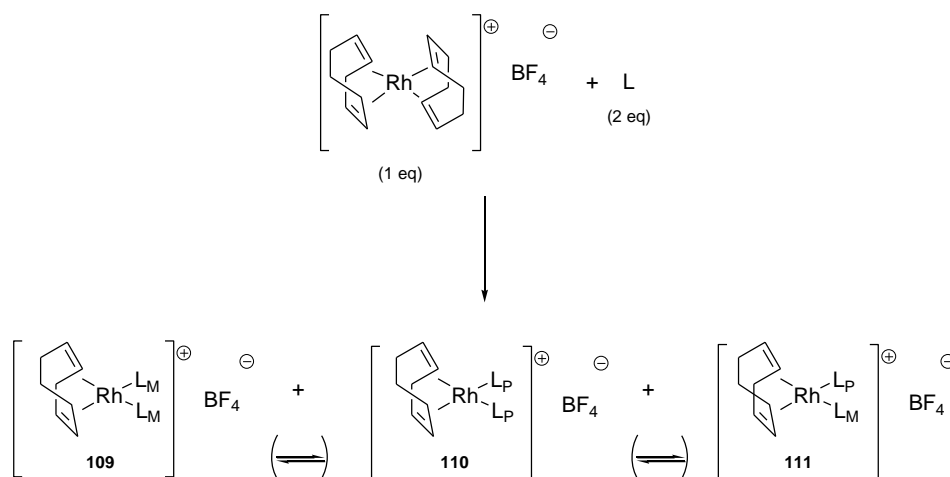


Figura 47 Spettro ^{31}P NMR (CH_2Cl_2 , 80 MHz) a temperatura variabile della miscela $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4\text{:83=1:2}$.

La coordinazione di un legante flessibile, come **83**, in linea di principio, può dar luogo alla formazione di tre specie (Schema 55), delle quali **109** e **110** daranno luogo, nello spettro ^{31}P NMR, a due doppietti visibili a temperatura ambiente se l'equilibrio tra esse è lento, o distinguibili solo a bassa temperatura se l'equilibrio è veloce, in quanto gli atomi di fosforo sono magneticamente equivalenti.

In **111** gli atomi di fosforo dei due leganti diastereoisomerici non sono magneticamente equivalenti e daranno luogo a due segnali differenti di doppio doppietto, a causa dell'accoppiamento non solo con il rodio ma anche tra di essi. Anche in questo caso, i segnali saranno distinguibili a temperatura ambiente o a bassa temperatura, in funzione della cinetica dell'equilibrio.



Schema 55 Possibili specie che si possono ottenere a partire dalla miscela $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$: **83**= 1:2. L_M = diammidofosfito **83** in cui l'unità biarilica assume un senso di torsione M; L_P = diammidofosfito **83** in cui l'unità biarilica assume senso di torsione P.

Il raggiungimento della temperatura di decoalescenza del segnale relativo ai due diastereoisomeri del legante libero in equilibrio tra loro, garantisce che sia stata raggiunta anche la temperatura di decoalescenza delle specie complessate: è infatti noto,⁷¹ che la barriera all'interconversione dei due diastereoisomeri di un legante si innalza in seguito alla coordinazione ad un centro metallico.

Il segnale a 135,9 ppm è attribuibile alle specie **109** e **110** in cui gli atomi di fosforo sono magneticamente equivalenti, sulla base del fatto che si tratta di un doppietto che non cambia abbassando la temperatura. Inoltre, il fatto che si veda un solo doppietto suggerisce che siamo in presenza di una larghissima prevalenza di uno solo dei due diastereoisomeri, essendo l'altro al di sotto dei limiti di rivelabilità della tecnica NMR. Il segnale largo a temperatura ambiente, che si risolve abbassando la temperatura, potrebbe essere attribuito alla presenza di una piccolissima percentuale di un complesso in cui il legante si coordina al metallo in modo differente (forse coinvolgendo anche l'atomo di azoto) e dà un complesso flessibile, in cui le specie diastereoisomeriche sono in equilibrio veloce a temperatura ambiente e risultano distinguibili solo a bassa temperatura. La struttura di questa specie minoritaria non è comunque deducibile sulla base dei dati a disposizione.

Sulla base di quanto osservato è possibile concludere che **83** e $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ reagiscono a dare con alta stereoselettività un complesso disostituito in cui entrambi i leganti assumono lo stesso senso di torsione.

Lo spettro ^{31}P NMR della miscela $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$: **84** in rapporto molare P:Rh= 2, registrato a temperatura ambiente dopo 30 minuti dalla preparazione del campione, ha

mostrato la presenza di un doppietto centrato a 132,7 ppm, con una costante di accoppiamento J pari 226 Hz (Figura 48).

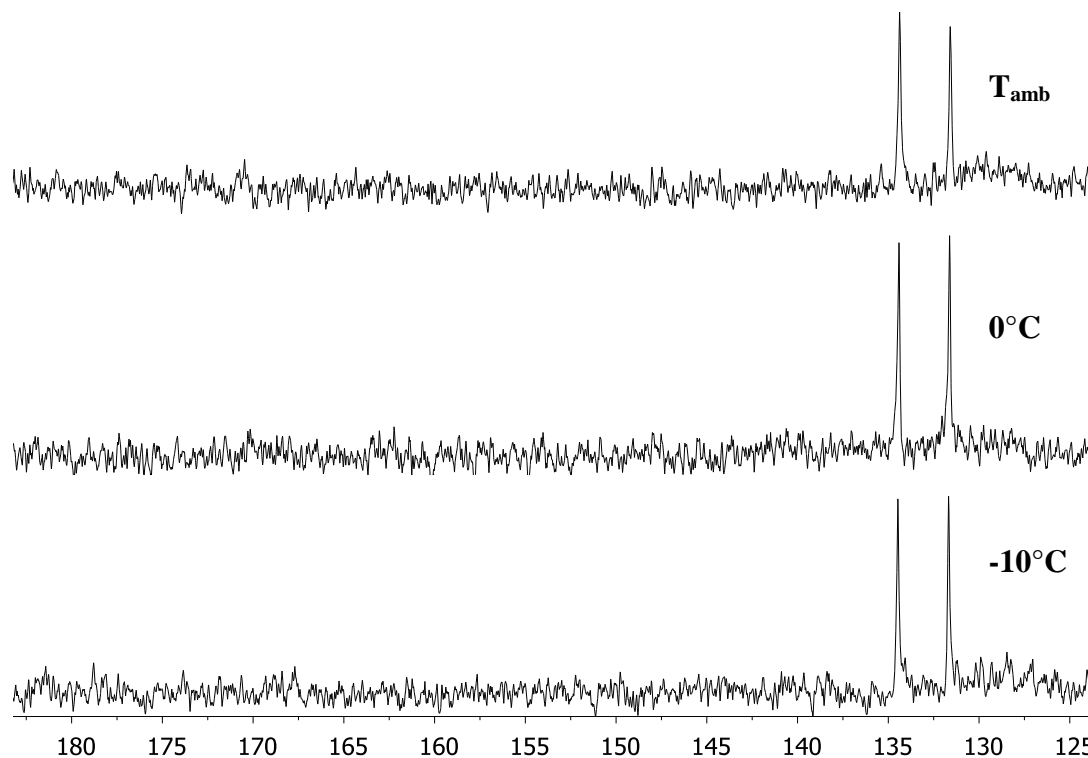


Figura 48 Spettri ^{31}P NMR (CH_2Cl_2 , 80 MHz) a temperatura variabile della miscela $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4\text{:}84\text{:}1\text{:}2$.

L'assenza del segnale a 175,8 ppm relativo alla risonanza dell'atomo di fosforo di **84**, indica la completa coordinazione del legante **84** al rodio. Inoltre, dato il rapporto stechiometrico Rh/L utilizzato nella preparazione della miscela, è plausibile ipotizzare che il doppietto osservato sia dovuto alla formazione di un complesso disostituito.

Abbassando la temperatura fino a -10°C , temperatura di decoalescenza del legante libero, non si osserva alcun cambiamento del segnale.

Anche per **84**, come già detto per il legante **83**, in presenza della specie $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ è possibile avere la formazione di tre specie in equilibrio tra loro.

Tuttavia l'assenza di altri segnali oltre al doppietto principale, nell'intervallo di temperatura esaminato, indica che si ha la formazione altamente stereoselettiva di un complesso disostituito in cui, data la molteplicità del segnale, le unità biariliche di entrambi i leganti coordinati al rodio assumono lo stesso senso di torsione.

3.3. Studio della complessazione di **83** con il $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{acac}]$

Poiché nel $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{acac}]$ il legante olefinico, che viene sostituito dal legante al fosforo, è monodentato ed il diammidofosfito **83** è stericamente ingombrante, è possibile, come già osservato per leganti di questo tipo,⁷¹ la coordinazione al centro metallico di due o anche di una sola molecola di legante. Pertanto, per indagare la stechiometria di complessazione, sono state preparate e analizzate le miscele di **83** e $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{acac}]$ in toluene, in rapporto molare P:Rh = 2 e P:Rh = 1. In entrambi gli spettri ^{31}P NMR, registrati a temperatura ambiente dopo 30 minuti dalla preparazione del campione, sono stati osservati due doppietti a 151,4 ppm ($J = 260$ Hz) e a 149,9 ppm ($J = 256$ Hz) (Figura 49).

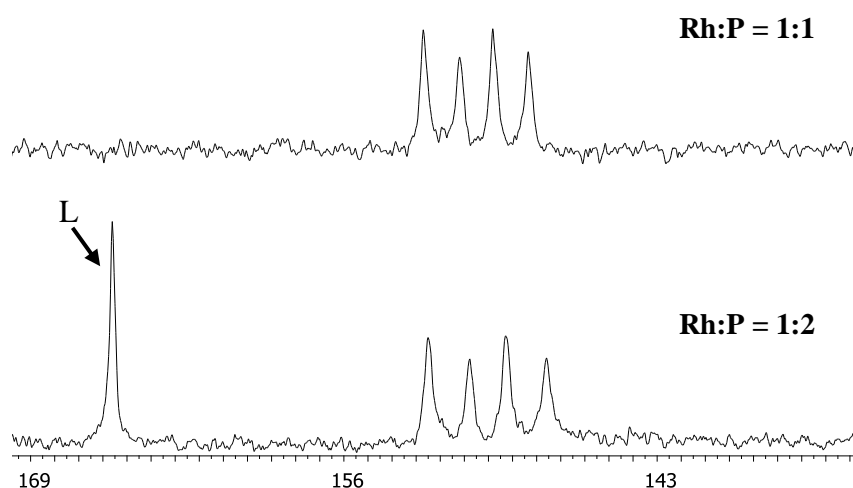


Figura 49 Spettri ^{31}P NMR (toluene, 80 MHz) a temperatura ambiente delle miscele $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{acac}]$: **83**=1:1 e $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{acac}]$:**83**=1:2.

Inoltre, nello spettro della miscela a rapporto molare P:Rh = 2 è visibile il segnale a 168,3 ppm dovuto alla risonanza dell'atomo di fosforo del legante libero, che non scompare nemmeno dopo 24 ore dalla preparazione del campione (Figura 49).

Sulla base di queste osservazioni, è ragionevole supporre la formazione, in entrambe le miscele, di un complesso monosostituito, in cui cioè un solo legante etilenico è stato sostituito da **83**. La formazione di un complesso monosostituito, anche in presenza di un rapporto molare P:Rh = 2, è verosimilmente attribuibile alle dimensioni del legante **83**, che rendono difficile la coordinazione di due molecole allo stesso centro metallico a cui è legato l'acetilacetone.

L'analisi ^{31}P NMR a temperatura variabile, eseguita su entrambe le miscele, mostra a basse temperature, i due doppietti; al contrario alla temperatura di 40 °C si osserva la coalescenza dei due segnali, fino ad ottenere a 70 °C un solo doppietto ben definito (Figura 50).

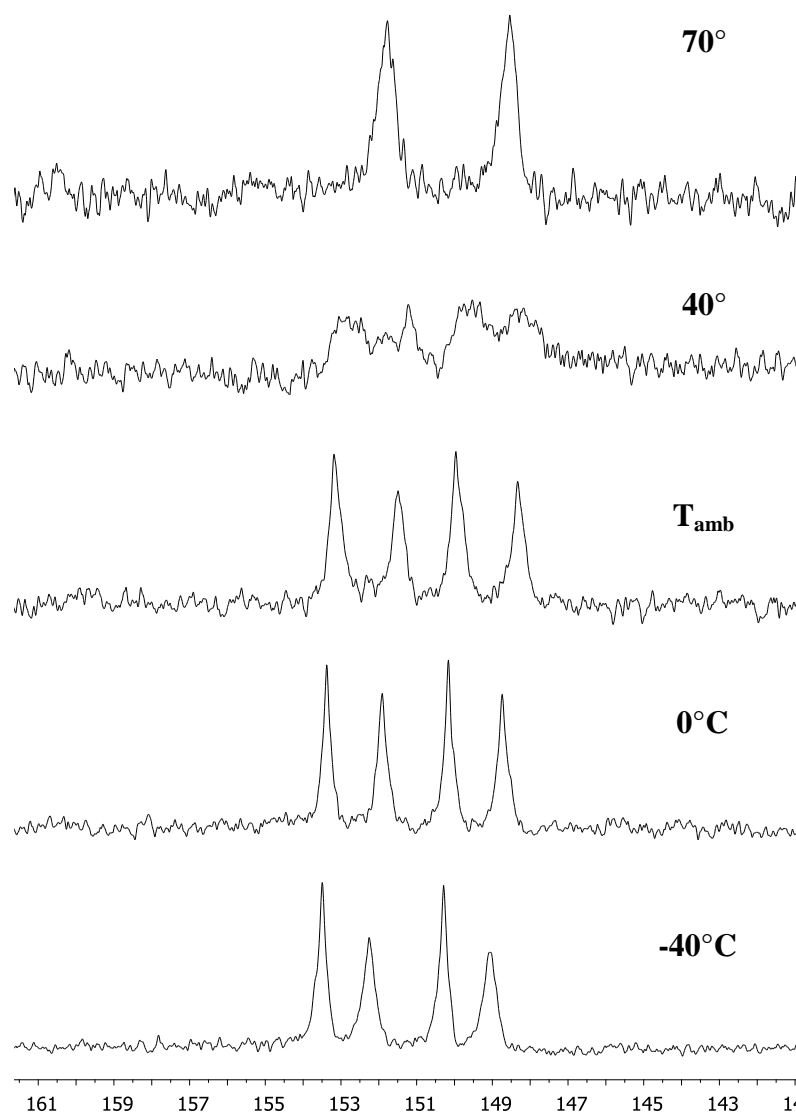
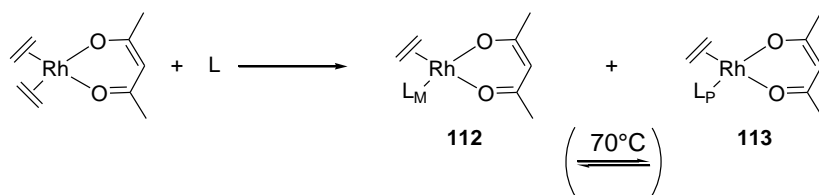


Figura 50 Spettri ^{31}P NMR (toluene, 80 MHz) a temperatura variabile della miscela $\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{acac}$: 83=1:2.

Sulla base di questi dati NMR, è ragionevole ritenere che si formino due complessi monosostituiti diastereoisomerici **112** e **113** (Schema 56), in equilibrio lento tra loro a basse temperature. All'aumentare della temperatura l'equilibrio diventa più veloce e i segnali dei due diastereoisomeri non sono più distinguibili.



Schema 56 Formazione dei complessi monosostituiti **112** e **113** a partire da $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{acac}]$ e dal legante **83**.

La misura delle aree integrate dei due segnali nello spettro registrato a -40°C , dà un rapporto tra i due complessi diastereoisomerici e pari a 40:60.

Si può dunque concludere che la coordinazione di **83** al $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{acac}]$ è scarsamente stereoselettiva e dà luogo alla formazione di due complessi diastereoisomerici monosostituiti, che sono in equilibrio lento a temperatura ambiente.

3.4. Studio della complessazione di **83** al $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$

Come per il $\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)\text{acac}$, anche per la specie dimerica $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$, la presenza di un legante olefinico monodentato permette la coordinazione, in linea di principio, di una o due molecole di legante al centro metallico.⁷¹ Per questo motivo, anche in questo caso, è stata indagata la stechiometria di complessazione preparando delle miscele di **83** e $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ in toluene, a rapporto molare P:Rh = 1 e P:Rh = 2. In entrambi gli spettri ^{31}P NMR (Figura 51), registrati a temperatura ambiente dopo 30 minuti dalla preparazione dei campioni, non è più visibile il segnale a 168,3 ppm, relativo alla risonanza dell'atomo di fosforo del legante libero, ed è invece presente un doppietto centrato a 144,2 ppm con una costante di accoppiamento J pari a 178 Hz. Inoltre, nello spettro relativo alla miscela a rapporto molare P:Rh = 1, accanto al segnale principale è presente un doppietto molto meno intenso centrato a 142,5 ppm con un valore della costante J pari a 259 Hz (Figura 51).

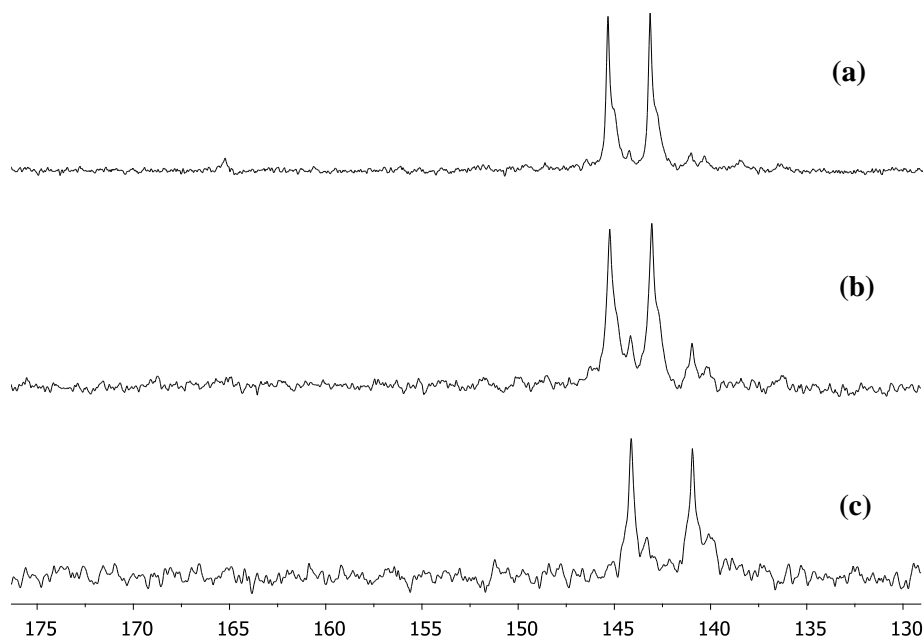


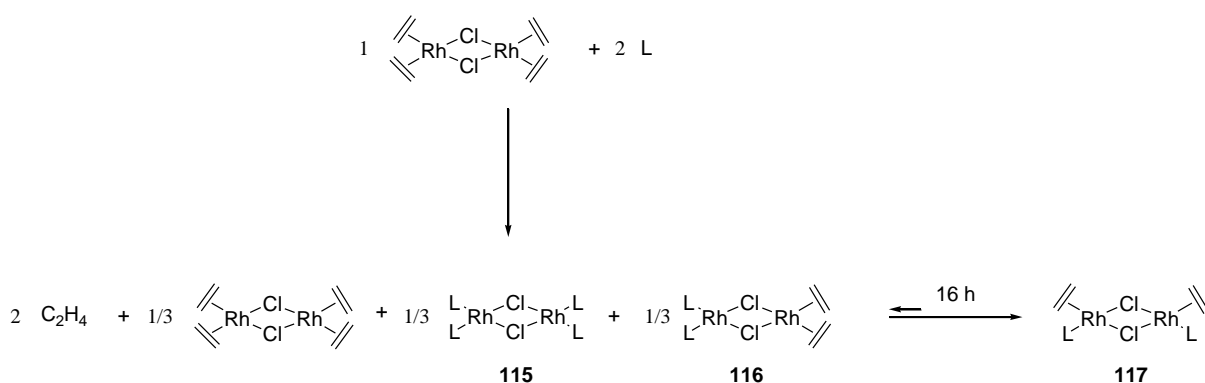
Figura 51 In alto spettro ^{31}P NMR (toluene, 80 MHz) delle miscele: (a) P:Rh= 2 a temperatura ambiente, (b) P:Rh= 1 a temperatura ambiente, dopo 30 minuti e (c) dopo 16 ore dalla preparazione del campione.

Nello spettro ^{31}P NMR della miscela a rapporto molare P:Rh = 1, registrato dopo 16 ore dalla preparazione del campione, non è più visibile il doppietto a 144,2 ppm mentre è presente solo il doppietto a 142,5 ($J=259$ Hz) (Figura 51c).

Considerando l'assenza, nello spettro ^{31}P NMR della miscela P:Rh = 2 (Figura 51a), del segnale a 168,3 ppm relativo al legante libero, è possibile dedurre che tutto il legante si sia coordinato al rodio e, dato il rapporto stechiometrico fra i reagenti, si può ipotizzare la formazione di un complesso disostituito, in cui due molecole di legante sono coordinate al centro metallico. La coincidenza di tale segnale, in termini di *chemical shift* e costanti di accoppiamento, con il doppietto visibile nello spettro ^{31}P NMR relativo alla miscela P:Rh = 1, registrato dopo 30 minuti dalla preparazione del campione (Figura 51b), permette di dedurre che anche in questo caso si ha, almeno inizialmente, la formazione di un complesso disostituito, insieme ad una piccola quantità di un'altra specie, che dà il segnale di doppietto a valori di *chemical shift* inferiori e con una costante di accoppiamento più alta e che dopo 16 ore è l'unica specie presente nella miscela (Figura 51c). Considerando la stechiometria dei reagenti e l'evoluzione che subisce lo spettro nel corso del tempo, è ragionevole supporre che questa specie sia il complesso monosostituito, presente in piccola quantità all'inizio e che dopo 16 ore è l'unica specie presente in soluzione. Questi dati suggeriscono che **83**, coordinandosi al rodio, è in grado di dar luogo alla formazione di complessi a stechiometria

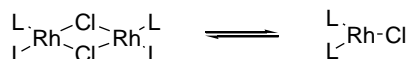
differente in funzione del rapporto P:Rh e del tempo di reazione (Schema 57). In particolare, a rapporto P:Rh pari a 1 si ottiene inizialmente un complesso disostituito, che si forma più velocemente (complesso cineticamente favorito), il quale reagisce con le altre specie di Rh presenti in soluzione e dopo 16 ore dà quantitativamente un complesso monosostituito, più stabile (complesso termodinamicamente favorito). La maggiore stabilità termodinamica di quest'ultimo è ragionevolmente attribuibile alle dimensioni del legante che favoriscono la formazione di un complesso con un solo legante coordinato al centro metallico.

Questi risultati si sono mostrati in accordo con quelli ottenuti con gli analoghi leganti di tipo fosfito derivanti dagli acidi biliari, impiegati nello studio di complessazione della specie dimerica $[Rh(C_2H_4)Cl]_2$. Infatti, anche in quel caso, in presenza di un rapporto molare P:Rh pari a 1 è stata osservata la formazione iniziale di un complesso disostituito che, dopo 24 ore, ha dato luogo quantitativamente al complesso monosostituito termodinamicamente più stabile, probabilmente per motivi di ingombro sterico dovuti alle dimensioni dei leganti.⁷¹



Schema 57 **Ipotesi di formazione delle possibili specie a partire da $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$ ed il legante **83** in rapporto molare Rh:P = 1:1**

Inoltre, un'ulteriore osservazione degli spettri ^{31}P NMR della miscela a rapporto molare P:Rh pari a 2 a temperatura ambiente mostra la presenza di un allargamento alla base dei segnali, interpretabile come un altro segnale di doppietto che abbassando la temperatura si sovrappone al doppietto più intenso. Questo comportamento può essere attribuito alla capacità del complesso dimerico $[Rh(C_2H_4)Cl]_2$ di dar luogo in linea di principio, in presenza del legante **83**, a diverse specie dimeriche, ognuna delle quali può essere in equilibrio con il corrispondente monomero (Schema 58). Tale ipotesi, infatti, trova supporto nella similitudine tra questi spettri e quelli riportati in letteratura per gli analoghi complessi di rodio ottenuti con i leganti fosfito derivanti dagli acidi biliari, per i quali l'equilibrio monomero-dimero è stato ipotizzato sulla base degli spettri ^{31}P NMR, e confermato da misure di peso molecolare.⁷¹



Schema 58 **Equilibrio monomero-dimero del complesso ottenuto da **83** e $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)\text{Cl}]_2$ a rapporto molare P:Rh pari a 2.**

Come già discusso, a rapporto molare P:Rh = 2, la coordinazione di un legante monodentato come **83** al centro metallico può dar luogo alla formazione di tre specie disostituite (cfr. par. 3.2.1.), delle quali due sono complessi omochirali, ossia specie in cui entrambe le unità biariliche dei leganti coordinati al centro metallico assumono lo stesso senso di torsione, mentre la terza specie è un complesso eterochirale in cui i due leganti assumono senso di torsione opposto. I complessi omochirali daranno luogo, nello spettro ^{31}P NMR, ciascuno ad un doppietto, poiché gli atomi di fosforo in queste specie risultano essere chimicamente equivalenti e saranno distinguibili a temperatura ambiente o a bassa temperatura in funzione della cinetica dell'equilibrio. Nella specie eterochirale, invece, gli atomi di fosforo non sono chimicamente equivalenti e, pertanto, daranno luogo a due segnali differenti di doppio doppietto a seguito dell'accoppiamento P-Rh e P-P. Anche in questo caso i segnali saranno distinguibili a temperatura ambiente se l'equilibrio con le altre due specie è lento o a bassa temperatura se tale equilibrio è veloce.

L'analisi ^{31}P NMR a temperatura variabile sulla miscela a rapporto molare P:Rh= 2 non ha mostrato alcun cambiamento del doppietto visibile a temperatura ambiente, anche raffreddando fino alla temperatura di decoalescenza del legante libero, a -50°C . Tale osservazione suggerisce che, il doppietto a 145,2 ppm è attribuibile ad un complesso disostituito omochirale, in cui i leganti sono coordinati al rodio con lo stesso senso di torsione dell'unità biarilica ed inoltre, il fatto che il segnale non cambi abbassando la temperatura suggerisce che siamo in presenza di una larghissima prevalenza di uno solo dei due complessi diastereoisomerici, essendo l'altro al di sotto dei limiti di rivelabilità della tecnica NMR (Figura 52).

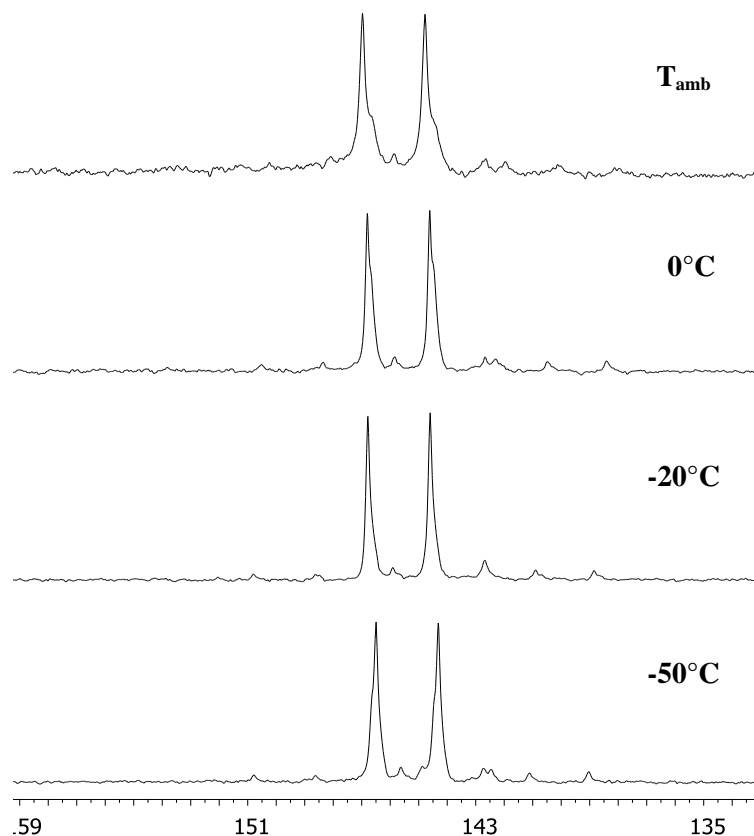


Figura 52 Spettri ^{31}P NMR (toluene, 80 MHz) a temperatura variabile della miscela P:Rh= 2.

Negli spettri ^{31}P NMR a bassa temperatura della miscela a rapporto molare P:Rh= 1 sono presenti, e chiaramente distinguibili a $-50^{\circ}C$, temperatura alla quale si ha la decoalescenza del legante libero, accanto al segnale più intenso a 142,5 ppm, due doppietti di bassa intensità che a temperatura ambiente si sovrappongono ad esso (Figura 53).

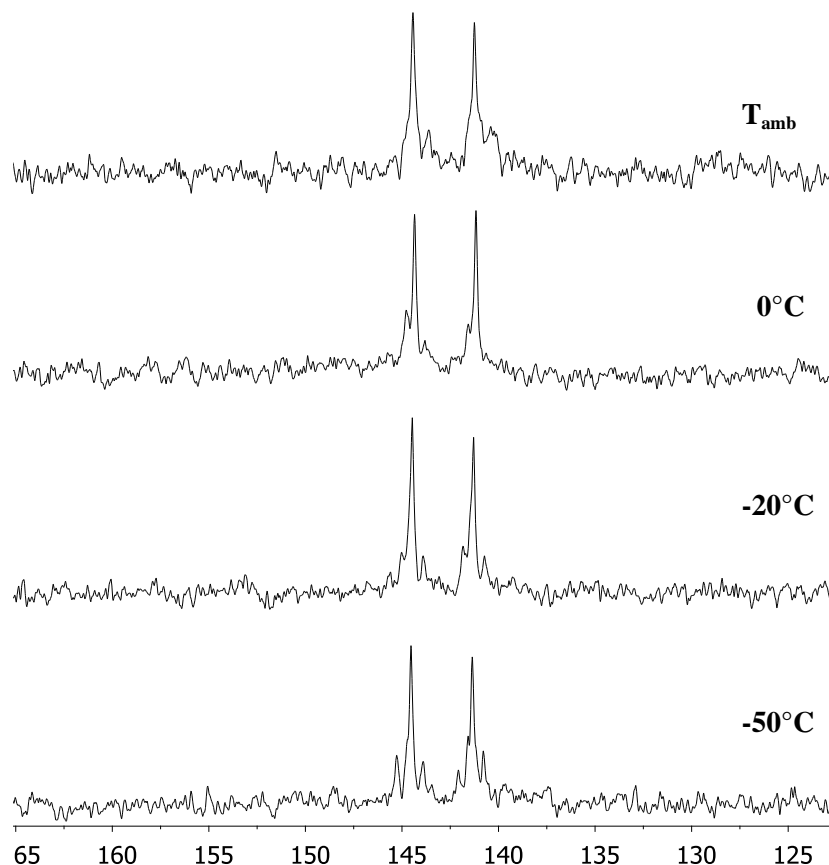
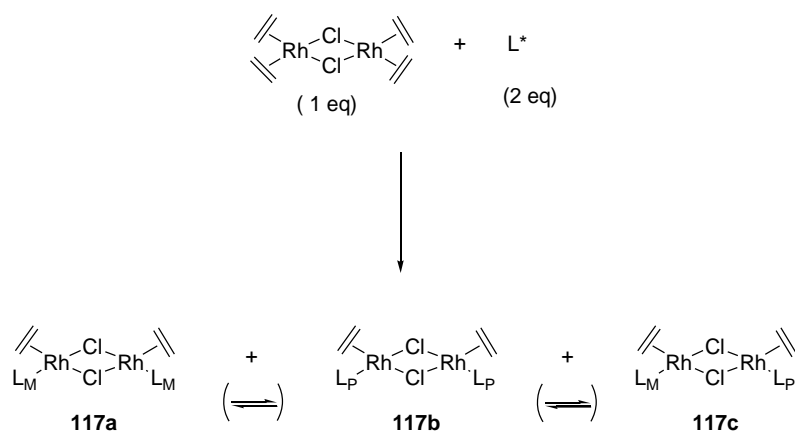


Figura 53 Spettro ^{31}P NMR (toluene, 80 MHz) a temperatura variabile della miscela P:Rh=1 dopo 16 ore.

In linea di principio, la coordinazione del legante **83** alla specie dimerica $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ in rapporto molare P:Rh= 1, può generare la formazione di tre specie, in equilibrio tra loro (Schema 59).



Schema 59 Formazione delle possibili specie a partire da $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ e **83** in rapporto molare Rh:P=1:1.

Ciascuna delle tre specie **117a-117c** darà luogo, nello spettro ^{31}P NMR, ad un doppietto a seguito dell'accoppiamento P-Rh, distinguibile a temperatura ambiente se l'equilibrio tra le specie è lento o a bassa temperatura se tale equilibrio è veloce. L'osservazione alla temperatura di decoalescenza del legante libero (Figura 53), di tre segnali di doppietto, indica che l'equilibrio tra le tre specie **117a-117c** è veloce a temperatura ambiente e non consente di osservare i segnali dei singoli complessi diastereoisomerici che, al contrario, sono distinguibili abbassando la temperatura a -50°C .

Sulla base di quanto osservato è possibile concludere che, facendo reagire **83** e $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ in un rapporto molare P:Rh = 1 si ottiene, dopo 16 ore, la formazione di un complesso monosostituito con buona diastereoselettività. La reazione di **83** e $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ in rapporto molare P:Rh = 2, dà luogo alla formazione altamente stereoselettiva di un complesso disostituito in cui entrambi i leganti assumono lo stesso senso di torsione dell'unità biarilica.

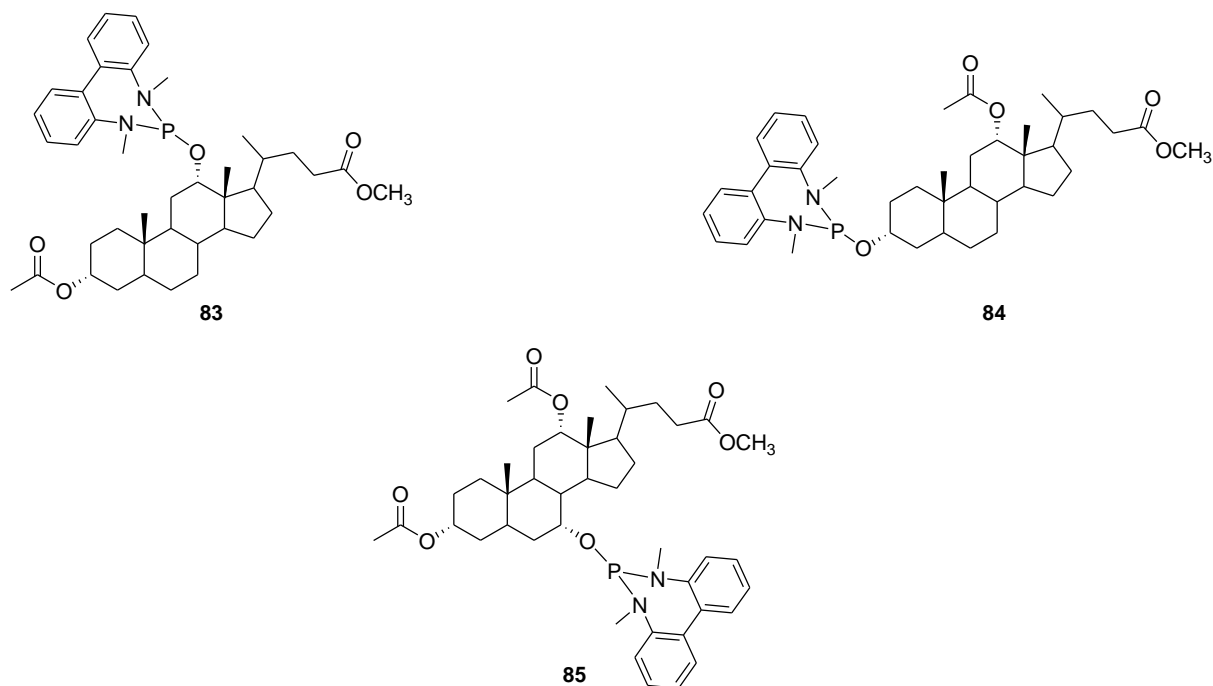
3.5. Conclusioni

In questo lavoro di tesi è stata investigata la sintesi di tre nuovi leganti diammidofosfito **83**, **84** e **85**, ottenuti per derivatizzazione selettiva dei gruppi ossidrilici, nelle posizioni 3 e 12 dell'acido deossicolico e nella posizione 7 dell'acido colico, con l'unità biarilica *tropos* *N,N'*-dimetil-2,2'-diammino-1,1'-bifenile.

I tentativi di sintesi condotti per la preparazione del legante **85**, non hanno portato all'ottenimento del prodotto di interesse. Tale risultato è stato spiegato considerando che il gruppo ossidrilico in posizione 7 nei derivati biliari, risulta essere il meno reattivo per motivi di ingombro sterico.

Al contrario, i leganti **83** e **84**, ottenuti per derivatizzazione selettiva rispettivamente delle posizioni 12 e 3 dell'acido deossicolico, sono stati ottenuti con buone rese dopo purificazione, in atmosfera inerte, su allumina.

Le caratteristiche strutturali e stereochimiche di questi leganti sono state investigate mediante analisi spettroscopica ^1H , ^{13}C e ^{31}P NMR.



In particolare, l'analisi spettroscopica ^{31}P NMR a temperatura variabile dei diammidofosfiti **83** e **84** ha messo in evidenza come il sistema colestano non sia in grado di indurre un senso di torsione prevalente sulle unità biariliche flessibili ad esso legate. Infatti entrambi i composti **83** e **84** esistono come miscela di due diastereoisomeri in rapido equilibrio a temperatura ambiente, per effetto dell'interconversione M-P delle unità biariliche. Diminuendo la temperatura, è stato possibile osservare la decoalescenza del segnale relativo all'atomo di fosforo di ciascun legante alla temperatura di -50°C per **83** e -10°C per **84**, consentendo la determinazione della loro composizione diastereoisomerica che è risultata essere pari a 47/53 per **83** e 40/60 per **84**.

Sulla base dei dati NMR, sono stati calcolati i valori dell'energia di attivazione relativi all'equilibrio di interconversione tra i diastereoisomeri M-P di ciascun diammidofosfito, che sono risultati pari a 10,3 Kcal/mol per **83** e 12,7 Kcal/mol per **84**.

Una volta caratterizzati, i due leganti sono stati impiegati nella preparazione di alcuni complessi di rodio, al fine di valutare le loro proprietà coordinanti verso questo centro metallico, in vista di una loro possibile applicazione in reazioni stereoselettive catalizzate da rodio. In particolare, sono stati impiegati tre diversi precursori di rodio (I) che trovano largo impiego nelle reazioni di idrogenazione asimmetrica di olefine funzionalizzate o in reazioni di addizione coniugata di organoborani ad olefine elettron-povere.

È stato condotto uno studio di complessazione dei diammidofosfiti **83** e **84** al $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ su miscele a rapporto molare P:Rh pari a 2. L'analisi ^{31}P NMR a temperatura variabile delle miscele ha mostrato come, con entrambi i leganti, si abbia la formazione altamente stereoselettiva di un complesso disostituito in cui le unità biariliche dei leganti coordinati al centro metallico assumono lo stesso senso di torsione dell'unità *tropos*.

In seguito, è stato condotto uno studio di complessazione, mediante analisi spettroscopica ^{31}P NMR, del legante **83** in presenza di complessi di rodio (I) con due leganti etilenici che, essendo monodentati, consentono la coordinazione in linea di principio di una o due molecole di legante al centro metallico. In particolare, i complessi di rodio (I) presi in esame sono stati: la specie monomerica $\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{acac}$ e la specie dimerica $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$.

Lo studio della complessazione di **83** al complesso $\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{acac}$ è stato condotto mediante analisi ^{31}P NMR a temperatura variabile, delle miscele a rapporto molare P:Rh= 2 e P:Rh= 1. Con entrambi i rapporti stechiometrici, è stata osservata la formazione di un complesso monosostituito. Tale risultato è stato ragionevolmente attribuito alle dimensioni del legante **83** che sfavoriscono la coordinazione di due molecole di legante al centro metallico. Il complesso monosostituito si forma come miscela di diastereoisomeri M e P in equilibrio lento a temperatura ambiente e con un basso eccesso diastereoisomerico. Pertanto, è possibile concludere che la coordinazione del legante **83** al $\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{acac}$ risulta essere scarsamente stereoselettiva.

Lo studio di complessazione di **83** in presenza della specie dimerica $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$, ha mostrato, invece, come **83** sia in grado di dar luogo alla formazione di complessi a stechiometria differente in funzione del rapporto P:Rh e del tempo di reazione. In particolare in presenza di un rapporto molare P:Rh pari a 1, si osserva inizialmente la formazione di un complesso disostituito, che potremmo definire il complesso cineticamente favorito, che dopo 16 ore, evolve quantitativamente in un complesso monosostituito, che quindi risulta essere il complesso termodinamicamente favorito. La maggiore stabilità termodinamica di quest'ultimo è ragionevolmente attribuibile alle dimensioni del legante **83** che rende possibile l'evoluzione nel tempo verso un complesso in cui una sola molecola di legante è coordinata al centro metallico. A differenza di quanto osservato nella coordinazione al $\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{acac}$, la formazione del complesso monosostituito in questo caso è stereoselettiva e dà luogo ad una specie *tropos*: si ottiene, infatti, un complesso costituito da due diastereoisomeri di cui uno altamente prevalente, in rapido equilibrio a temperatura ambiente.

In presenza di un rapporto molare P:Rh pari a 2, invece, il legante **83** e la specie dimerica $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ reagiscono a dare con alta stereoselettività un complesso disostituito,

che non evolve nel tempo, ed in cui entrambi i leganti assumono lo stesso senso di torsione dell'unità *tropos*.

Sulla base di questi risultati è possibile concludere che risulta promettente l'impiego di **83** e **84** come leganti chirali in reazioni catalizzate da $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ e $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$.

4. Parte Sperimentale

4.1. Strumentazione

Gli spettri ^1H NMR e ^{13}C NMR sono stati registrati con uno spettrometro Varian VXR-200 operante alla frequenza portante di 200 MHz per il protone e a quella di 50 MHz per il carbonio; come riferimento esterno è stato usato il TMS. Gli spettri sono stati registrati utilizzando CDCl_3 o benzene- d_6 . Nell'attribuzione dei picchi sono state impiegate le seguenti abbreviazioni: s=singoletto; ss= segnale slargato; d= doppietto; dd= doppio doppietto; t= tripletto; m= multipletto. Gli spettri ^{31}P NMR sono stati registrati alla frequenza di 80 MHz utilizzando H_3PO_4 come standard esterno; la temperatura è stata controllata a $\pm 0,1$ °C.

Le analisi TLC sono state eseguite su lastre Merk 60 F254 (0,2 mm) e le purificazioni cromatografiche con gel di silice Macherey-Nagel per *flash* (230-400 mesh) e allumina neutra Sigma- Aldrich (Brockmann I).

Le reazioni con sostanze sensibili all'ossigeno e all'umidità sono state condotte in apparecchiature anidrificate per riscaldamento sotto vuoto e mantenute in atmosfera di azoto.

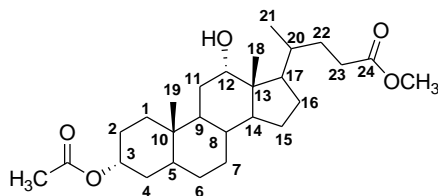
4.2. Solventi e reagenti

Il diclorometano, la trietilammina e la piridina sono stati rifluiti su CaH_2 e distillati prima dell'uso. Il THF è stato rifluito su K e distillato prima dell'uso. Il toluene è stato rifluito su Na e distillato prima dell'uso. L'esano è stato rifluito su lega Na/K e distillato prima dell'uso.

Il PCl_3 ed il cicloottadiene sono stati distillati a pressione atmosferica subito prima dell'uso. A meno che non sia diversamente specificato, gli altri reagenti sono stati utilizzati senza ulteriori purificazioni.

4.3. Preparazione dei derivati degli acidi biliari

4.3.1. 3 α -acetilossi-12 α -idrossi-5 β -colan-24-oato di metile (88)

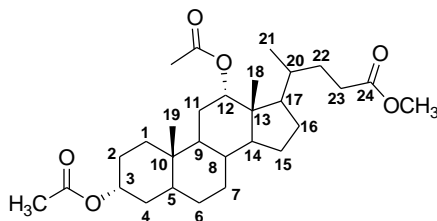


In un pallone da 250 ml, sono stati disciolti 4,00 g (10 mmol) di acido deossicolico (**71**) e 0,50 g (2,6 mmol) di acido *p*-toluensolfonico in 120 ml di AcOMe e 1,2 ml di acqua. La miscela è stata riscaldata a riflusso per 24 ore e, dopo aver verificato mediante analisi TLC la scomparsa del substrato, la soluzione incolore è stata trattata con 60 ml di una soluzione acquosa di NaHCO₃ al 10 % ed estratta con piccole porzioni di CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Le fasi organiche, riunite, sono state lavate con una soluzione satura di NaCl, seccate su Na₂SO₄ anidro e concentrate a pressione ridotta. Il residuo così ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna (SiO₂, CH₂Cl₂ : acetone 95:5), fornendo 3,36 g (7,48 mmol, 75 % di resa) di **88**, come solido bianco schiumoso.

TLC: $R_f = 0.5$ (SiO₂, CH₂Cl₂ : acetone 95:5).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.66 (s, 3H, 18-CH₃), 0.90 (s, 3H, 19-CH₃), 0.95 (d, ³*J*=6.1 Hz, 3 H, 21-CH₃), 1.00-1.87 (m, 25H, CH e CH₂ steroidei, 12-OH), 2.00 (s, 3H, CH₃CO), 2.10-2.50 (m, 2H), 3.65 (s, 3H, CH₃OCO), 3.97 (m, 1H, 12-CH), 4.69 (m, 1H, 3-CH).

4.3.2. 3 α ,12 α -acetilossi-5 β -colan-24-oato di metile (92)

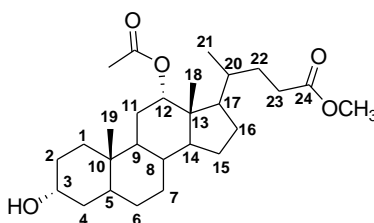


In un pallone da 50 ml, 1,00 g (2,23 mmol) di **88**, 2,2 ml (23,2 mmol) di anidride acetica, 4,6 ml (33 mmol) di Et₃N e 55 mg (0,45 mmol) di dimetil-ammino-piridina (DMAP) sono stati disciolti in 15 ml di THF. La miscela è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente per 24 ore, seguendo il decorso della reazione tramite analisi TLC. Al termine della reazione, la soluzione incolore è stata trattata in sequenza con acqua, HCl al 10 % ed una soluzione satura di NaCl. La fase organica risultante è stata seccata Na₂SO₄ anidro e concentrata a pressione ridotta; sono stati ottenuti 1,09 g (2,22 mmol, resa quantitativa) di **92**, come solido bianco schiumoso.

TLC: $R_f = 0.69$ (SiO₂, CH₂Cl₂ : acetone 95:5).

¹H-NMR (200 MHz CDCl₃) δ : 0.69 (s, 3H, 18-CH₃), 0.77 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, 21-CH₃), 0.87 (s, 3H, 19-CH₃), 0.92-2.38 (m, 26H, CH e CH₂ steroidei), 2.01 (s, 3H, CH₃CO), 2.07 (s, 3H, CH₃CO), 3.63 (s, 3H, CH₃OCO), 4.68 (m, 1H, 3-CH), 5.04 (m, 1H, 12-CH).

4.3.3. 3 α -idrossi-12 α -acetilossi-5 β -colan-24-oato di metile (**89**)

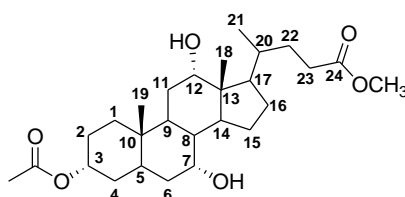


In un pallone da 100 ml, 1,09 g (2,22 mmol) di **92** sono stati disciolti in 51 ml di MeOH e 1,3 ml di HCl concentrato. La soluzione limpida ed incolore è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente per una notte. Verificata tramite TLC la scomparsa del precursore, il solvente è stato rimosso a pressione ridotta. Il residuo grezzo ottenuto è stato disciolto in CH₂Cl₂, trattato con HCl al 10 % ed infine con una soluzione di NaHCO₃ al 5 %. La fase organica risultante è stata quindi seccata su Na₂SO₄ anidro e concentrata a pressione ridotta; sono stati ottenuti 0,95 g (2,1 mmol, resa del 95 %) di **89**, come solido bianco schiumoso.

TLC: $R_f = 0.53$ (SiO₂, CH₂Cl₂ : acetone 85:15).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz CDCl_3) δ : 0.71 (s, 3H, 18- CH_3), 0.78 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3H, 21- CH_3), 0.89 (s, 3H, 19- CH_3), 1.29-1.70 (m, 25H, CH e CH_2 stereoidei e 3-OH), 2.07 (s, 3H, CH_3CO), 2.15-2.40 (m, 2H), 3.50 (m, 1H, 3-CH), 3.65 (s, 3H, CH_3OCO), 5.1 (m, 1H, 12-CH).

4.3.4. 3α -acetilossi- $7\alpha,12\alpha$ -diidrossi- 5β -colan-24-oato di metile (**91**)

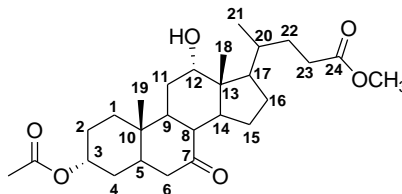


In un pallone da 250 ml sono stati disciolti, 2,50 g (6,12 mmol) di acido colico (**70**) e 0,30 g (1,6 mmol) di acido *p*-toluensolfonico monoidrato, in 75 ml di AcOMe e 0,75 ml di acqua. La miscela è stata riscaldata a riflusso per 24 ore, monitorando il decorso della reazione tramite analisi TLC. Al termine della reazione la soluzione incolore è stata trattata con 35 ml di NaHCO_3 al 5 % ed estratta con CH_2Cl_2 . La fase organica è stata lavata con una soluzione satura di NaCl, seccata su Na_2SO_4 anidro e concentrata a pressione ridotta. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (SiO_2 , CH_2Cl_2 : acetone 85:15) e sono stati ottenuti 2,00 g (4,3 mmol, 70 % di resa) di **91**, come solido bianco schiumoso.

TLC: $R_f = 0.55$ (SiO_2 , CH_2Cl_2 : acetone 85:15).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz CDCl_3) δ : 0.68 (s, 3H, 18- CH_3), 0.89 (s, 3H, 19- CH_3), 0.95 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 3H, 21- CH_3), 1.29-1.80 (m, 24H, CH e CH_2 stereoidei, 12-OH, 7-OH), 1.99 (s, 3H, CH_3CO), 2.15-2.40 (m, 2H), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (m, 1H, 7-CH), 3.98 (m, 1H, 12-CH), 4.51 (m, 1H, 3-CH).

4.3.5. 3 α -acetilossi-7-oxo-12 α -diidrossi-5 β -colan-24-oato di metile (93)

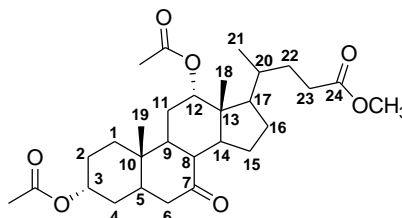


In un pallone da 100 ml, 2,00 g (4,3 mmol) di **91** e 0,96 g (5,4 mmol) di NBS sono stati disciolti in 40 ml di acetone e 28 ml di acqua. La miscela di reazione è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente per una notte. Al termine di questo periodo, l'acetone è stato eliminato mediante evaporazione a pressione ridotta. Il residuo grezzo così ottenuto è stato disciolto in CH₂Cl₂, e la soluzione ottenuta trattata con una soluzione satura di NaCl, quindi seccata su Na₂SO₄ anidro. Il solvente è stato eliminato mediante evaporazione a pressione ridotta ed il residuo grezzo risultante è stato purificato mediante cromatografia su colonna (SiO₂, CH₂Cl₂ : acetone 90:10); sono stati ottenuti 1,19 g (2,57 mmol, 60 % di resa) di **93**, come solido bianco.

TLC: R_f = 0.61 (SiO₂, CH₂Cl₂ : acetone 90:10).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0.69 (s, 3H, 18-CH₃), 0.98 (d, ³ J = 6.0 Hz, 3H, 21-CH₃), 1.18 (s, 3H, 19-CH₃), 2.04 (s, 3H, OC(O)CH₃), 0.8-2.5 (m, 24H, CH e CH₂ steroidei), 2.85 (dd, ¹ J = 7.0 Hz, ² J = 6.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (m, 1H, 12-CH), 4.68 (m, 1H, 3-CH).

4.3.6. 3 α ,12 α -acetilossi-7-oxo-5 β -colan-24-oato di metile (94)



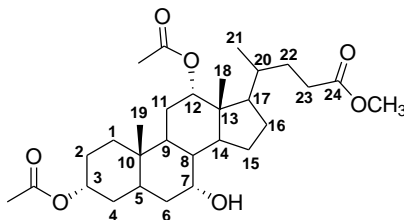
In un pallone da 100 ml, 1,19 g (2,57 mmol) di **93**, 0,73 ml (7,72 mmol) di anidride acetica, 0,54 ml (3,87 mmol) di Et₃N e 55 mg (0,45 mmol) di DMAP sono stati disciolti in 45 ml di THF anidro. La soluzione incolore è stata mantenuta in agitazione a temperatura

ambiente per 24 ore. Dopo aver valutato mediante analisi TLC la scomparsa del precursore, il solvente è stato eliminato mediante evaporazione a pressione ridotta e il residuo grezzo risultante è stato disciolto in CH_2Cl_2 . La soluzione organica è stata trattata in sequenza con una soluzione di HCl al 10 %, NaHCO_3 al 5 %, lavata con acqua e seccata su Na_2SO_4 anidro. Dopo aver eliminato il diclorometano mediante evaporazione a pressione ridotta, sono stati ottenuti 1,23 g (2,44 mmol, 95 % di resa) di **94**, come solido bianco.

TLC: $R_f = 0.56$ (SiO_2 , CH_2Cl_2 : acetone 95:5).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.71 (s, 3H, 18- CH_3), 0.79 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 3H, 21- CH_3), 1.15 (s, 3H, 19- CH_3), 1.96 (s, 3H, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.19 (s, 3H, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.0-2.5 (m, 23H, CH e CH_2 steroidi), 2.84 (dd, $^1J = 6.6$ Hz, $^2J = 6.3$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 4.65 (m, 1H, 3-CH), 5.08 (m, 1H, 12-CH).

4.3.7. 3 α ,12 α -acetilossi-7 α -idrossi-5 β -colan-24-oato di metile (**90**)



In un pallone da 50 ml, 1,10 g (2,18 mmol) di **94** e 115 mg (3,05 mmol) di NaBH_4 , sono stati disciolti in 2,3 ml di THF anidro e 11,6 ml di MeOH. La miscela è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente per 6 ore. Al termine della reazione, valutato tramite TLC, il solvente è stato eliminato mediante evaporazione a pressione ridotta ed il residuo grezzo ottenuto è stato disciolto in CH_2Cl_2 . La soluzione organica è stata trattata con NaHCO_3 al 5 %, lavata con una soluzione satura di NaCl ed infine seccata su Na_2SO_4 anidro. Dopo rimozione del solvente a pressione ridotta, sono stati ottenuti 0,70 g (1,38 mmol, 63 % di resa) di **90**, come solido bianco schiumoso.

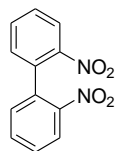
TLC: $R_f = 0.32$ (SiO_2 , CH_2Cl_2 : acetone 95:5).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.72 (s, 3H, 18- CH_3), 0.79 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 3H, 21- CH_3), 0.87 (s, 3H, 19- CH_3), 1.97 (s, 3H, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.06 (s, 3H, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 0.9-2.34 (m, 25H, CH e CH_2 steroidi).

CH₂ stereoidi, 7-OH), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (m, 1H, 7-CH), 4.54 (m, 1H, 3-CH), 5.07 (m, 1H, 12-CH).

4.4. Preparazione dell' *N,N'*-dimetil-2,2'-diammino-1,1-bifenile (86)

4.4.1. 2,2'-dinitrobifenile (96)

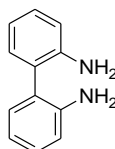


In un pallone da 250 ml, sono stati introdotti sotto flusso di N₂ 25,0 g (0,158 mol) di *o*-cloronitrobenzene (**95**), ricoperti da 80 g (1,26 mol) di rame. La miscela solida è stata riscaldata a 210 °C per 5 ore. Al termine di questo periodo, la miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente ed il prodotto è stato estratto con acetone impiegando un estrattore di Kumagawa. La soluzione organica risultante è stata concentrata a pressione ridotta e, dopo ricristallizzazione del prodotto grezzo da EtOH, sono stati ottenuti 16,7 g (68 mmol, 86 % di resa) di **96**, sotto forma di un solido marrone.

TLC: R_f = 0.78 (SiO₂, CH₂Cl₂: esano = 70:30)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.33 (dd, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 2 H), 7.67 (m, 4H), 8.25 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 2 H).

4.4.2. 2,2'-diamminobifenile (97)

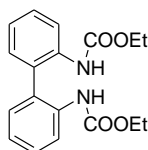


All'interno di un'autoclave sono stati introdotti sotto flusso di N₂ 16,7 g (68 mmol) di **96** e 2,8 g (2,63 mmol) di Pd/C 10% e 45 ml di AcOEt degassato. L'autoclave è stata riempita di H₂ a 6 atm e la miscela di reazione è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente per 72 ore. Dopo aver verificato tramite TLC la scomparsa del substrato di partenza, la miscela di reazione è stata filtrata su celite e, dopo allontanamento del solvente mediante evaporazione a pressione ridotta, sono stati ottenuti 8,17 g (44 mol, 65 % di resa) di **97** sotto forma di un solido marrone chiaro.

TLC: R_f = 0.68 (SiO₂, CH₂Cl₂:acetone = 95:5)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.12 (ss., 4 H), 6.83 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 2 H), 6.87 (td, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 2 H), 7.15 (dd, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 2H), 7.23 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 2H).

4.4.3. 2,2'-etilcarbamoil -1,1'-bifenile (**98**)

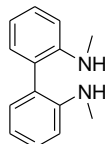


In un pallone da 500 ml sono stati disciolti sotto N₂ 8,17 g (44,34 mmol) di **97**, in 225 ml di toluene e 32,6 ml (0,403 mol) di piridina. Alla miscela è stata aggiunta lentamente a 0°C, una soluzione di 10,8 ml (0,113 mol) di cloroformiato di etile in 25 ml di toluene. Al termine dell'aggiunta, il bagno di ghiaccio è stato rimosso e la sospensione risultante è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente per una notte. Dopo aver verificato tramite TLC la scomparsa del substrato, la miscela di reazione è stata trattata con una soluzione di KOH 2 N (300 ml). La fase acquosa è stata estratta con toluene e le fasi organiche, riunite, sono state lavate con una soluzione di HCl al 10 %, quindi seccate su Na₂SO₄ anidro ed in seguito il solvente è stato eliminato mediante evaporazione a pressione ridotta. Dopo ricristallizzazione del residuo solido risultante da CH₂Cl₂ /esano, sono stati ottenuti 10,9 g (33,2 mmol, 75 % di resa) di **98** sotto forma di un solido bianco.

TLC: $R_f = 0.34$ (SiO_2 , CH_2Cl_2 : acetone 95:5)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.26 (t, $J = 7.10$ Hz; 6 H), 4.16 (q, $J = 7.16$ Hz; 4 H), 6.34 (ss, 2 H), 7.14- 7.23 (m, 4 H), 7.39-7.53 (m, 2 H), 8.23 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H)

4.4.4. N,N'-dimetil-2,2'-diammino-1,1'bifenile (86)



In un pallone da 500 ml, contenente 8 g (0,211 mol) di LiAlH_4 dispersi in 200 ml di THF, è stata aggiunta lentamente a 0°C , mediante un imbuto gocciolatore, una soluzione di 10,9 g (33,2 mmol) di **98** in 50 ml di THF. Terminata l'aggiunta, il bagno di ghiaccio è stato rimosso e la sospensione risultante è stata riscaldata a riflusso per 4 ore. La miscela è stata quindi raffreddata a 0°C e trattata con acqua fino a cessazione di sviluppo di H_2 . La sospensione è stata filtrata ed il precipitato grigio lavato con Et_2O . Il filtrato è stato quindi seccato su Na_2SO_4 anidro e il solvente è stato eliminato mediante evaporazione a pressione ridotta; sono stati ottenuti 5,06 g (23,8 mmol, 72% di resa) di **86** come cristalli bianchi.

TLC: $R_f = 0.63$ (SiO_2 , CH_2Cl_2)

$p.f.$ = $148-153^\circ\text{C}$

^1H NMR (200 MHz, benzene- d_6) δ ppm: 2.22 (s, 6 H), 3.56 (ss, 2 H), 6.55 (dd, $^3J = 8.0$, $^4J = 0.74$ Hz, 2 H), 6.79 (td, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 2 H), 7.11-7.31 (m, 4 H).

^{13}C NMR (50 MHz, benzene- d_6) δ ppm: 30.23, 109.85, 117.16, 124.31, 129.37, 131.15, 147.24.

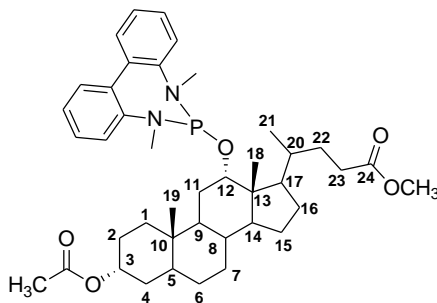
4.5. Preparazione leganti diammidofosfito 83-84.

4.5.1. Procedura generale.

In uno Schlenk da 50 ml sono stati disciolti in atmosfera inerte 1,11 mmol del derivato biliare in 6 ml di CH_2Cl_2 . Alla soluzione sono stati aggiunti 0,29 ml (3,34 mmol) di PCl_3 e la

miscela risultante è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Dopo aver verificato tramite TLC il completamento della reazione, i componenti volatili sono stati rimossi mediante evaporazione a pressione ridotta ed il residuo semisolido ottenuto è stato disciolto in 2,5 ml di toluene anidro. Alla soluzione limpida ed incolore è stata aggiunta, goccia a goccia e sotto N₂, una soluzione di 197 mg (0,93 mmol) di **86** e 0,47 ml (3,34 mmol) di Et₃N disciolti in 3 ml di toluene anidro, osservando la formazione di un precipitato bianco. Al termine dell'aggiunta, la miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per 16 ore. Dopo questo periodo, poiché l'analisi TLC eseguita sulla miscela mostrava la completa scomparsa del precursore **86**, la sospensione è stata raffreddata a temperatura ambiente e trattata con 5 ml di esano anidro. La miscela è stata filtrata sotto N₂ ed il solvente rimosso a pressione ridotta. Il residuo solido risultante è stato disciolto in CH₂Cl₂ anidro e filtrato in atmosfera inerte su uno strato di allumina neutra (3g, Brockmann I).

4.5.2. 3 α -acetilossi-12 α -[(N,N'-dimetil-1,1'-bifenil-2,2'-diil)-ammidofosfito]-5 β -colan-24-oato di metile (**83**)



0,316 g (0,46 mmol, resa 50 %)

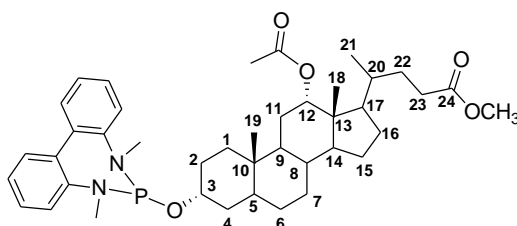
¹H NMR (600 MHz, benzene-d₆) δ ppm: 0.54 (s, 3H, 18-CH₃), 0.74 (s, 3H, 19-CH₃), 0.96 (d, 3H, 21-CH₃), 1.03-1.92 (m, 24H, CH e CH₂ stereoidi), 1.65 (s, 3H, OC(O)CH₃), 2.09-2.29 (m, 2 H), 2.76 (d, ³J= 12.0 Hz, 3H, -NCH₃), 2.83 (d, ³J= 11.6 Hz, 3H, -NCH₃), 3.33 (s, 3H, -OCH₃), 4.25 (m, 1H, 12-CH), 4.77 (m, 1 H, 3-CH), 6.99 (dd, ³J= 7.32 Hz, ⁴J= 1.25 Hz, 2H), 7.08-7.16 (m, 4H), 7.22 (dd, ³J= 7,60 Hz, ⁴J= 1,45 Hz, 1H), 7.26 (dd, ³J= 7.60 Hz, ⁴J= 1.45 Hz, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, benzene-d₆) δ ppm: 12.82, 18.17 (d, J= 6.3 Hz), 21.18, 23.22, 24.32, 26.75, 27.06, 27.14, 27.40, 27.55, 28.13, 31.30, 31.45, 32.69, 33.91, 34.62, 35.40, 36.17, 36.32, 37.36 (d, J= 5.2 Hz), 38.06 (d, J= 6.3 Hz), 42.08, 46.41, 47.59 (d, J= 3.6 Hz), 48.23, 104

51.04, 74.08, 77.55 (d, $J = 11.7$ Hz), 123.44, 123.76, 124.34, 124.65, 128.26, 130.36, 130.52, 137.91, 138.04, 146.44, 146.75, 169.61, 173.79.

^{31}P NMR (80 MHz, benzene- d_6) δ ppm: 168.26.

4.5.3. **3 α -[(N,N-dimetil-1,1'-bifenil-2,2'-diil)-ammidofosfito]-12 α -acetilossi-5 β -colan-24-oato di metile (84)**



0,114 g (0,165 mmol, resa 38 %)

^1H NMR (200 MHz, benzene- d_6) δ ppm: 0.49 (d, $^3J = 8,6$ Hz, 3H, 21- CH_3), 0.52 (s, 3H, 18- CH_3), 0.76 (s, 3H, 19- CH_3), 0.77- 2.25 (m, 26H, CH e CH_2 stereoidi), 1.77 (s, 3H, CH_3CO), 2.78 (d, $^3J = 12.5$ Hz, 3H, - NCH_3), 2.79 (d, $^3J = 11.3$ Hz, 3H, - NCH_3), 3.37 (s, 3H, - OCH_3), 4.03 (m, 1H, 3-CH), 5.17 (m, 1H, 12-CH), 6.94-7.33 (m, 8H).

^{31}P NMR (80 MHz, benzene- d_6) δ ppm: 175.74.

4.6. Sintesi dei complessi di Rh(I)

4.6.1. **[Rh(COD)Cl] $_2$**

In un pallone da 100 ml sono stati disciolti sotto N_2 , 1,93 g (8,49 mmol) di $\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in 35 ml di EtOH degassato e 3 ml di acqua. Alla miscela, color rosso mattone, sono stati aggiunti 6,0 ml (48,8 mmol) di cicloottadiene e la soluzione ottenuta è stata riscaldata a riflusso per 24 ore. Successivamente, la miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e lasciata decantare. La soluzione surnatante è stata sifonata all'interno di uno schlenk e privata dei componenti volatili mediante evaporazione a pressione ridotta, ottenendo 1,50 g (3,04 mmol, 72 % di resa) di $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, sotto forma di cristalli giallo chiaro.

^1H NMR (200 MHz, benzene- d_6) δ ppm: 2.49 (m, 8 H), 4.22 (s, 4 H).

4.6.2. $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$

In un pallone da 100 ml sono stati introdotti sotto flusso di N_2 1,35 g (2,73 mmol) di $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, 18,5 ml di CH_2Cl_2 degassato e 1,0 ml (8,1 mmol) di COD. Alla miscela è stata aggiunta goccia a goccia una soluzione di 1,23 g (6,32 mmol) di AgBF_4 in 9,3 ml di acetone degassato. Terminata l'aggiunta, la miscela è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente per 20 minuti, favorendo la precipitazione di un solido bianco, che è stato in seguito rimosso mediante filtrazione su celite. Al filtrato sono stati aggiunti 2 ml di THF anidro, e la soluzione è stata concentrata a pressione ridotta fino ad un volume di 10 ml, favorendo la cristallizzazione di un solido rosso. Il precipitato così ottenuto è stato raccolto su filtro e seccato, ottenendo 1,5 g (3,7 mmol, 68 % di resa) di $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$, sotto forma di cristalli rosso mattone.

^1H NMR (200 MHz, benzene- d_6) δ ppm: 2.54 (m, 8 H), 5.35 (s, 4 H).

5. Riferimenti Bibliografici

- ¹ *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*; Blaser H. U.; Schmidt E. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.
- ² *Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds*, Dekker, Sheldon R. A.; **1993**.
- ³ Berkessel, A.; Gröger H., *Asymmetric Organocatalysis*; WILEY-VCH, **2005**.
- ⁴ Börner A., *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis: synthesis and applications*, WILEY-VCH, **2008**.
- ⁵ J. F. Young, J. A. Osborn, F. A. Jardine, G. Wilkinson *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1965**, 131.
- ⁶ a) T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 92, 6429. b) J. C. Poulin, T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 84, 87.
- ⁷ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567.
- ⁸ M. J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8518.
- ⁹ A. Miyashita, A. Yasuda, H. Tanaka, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932.
- ¹⁰ a) Q. Jiang, Y. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang, *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, 37, 1100-1103; b) Z. Zhang, G. Zhu, Q. Jiang, D. Xiao, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1774-1775.
- ¹¹ A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4062-4066.
- ¹² J. Kang, J. H. Lee, S. H. Ahn, J. S. Choi, *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 5523-5526.
- ¹³ Van De Berg M.; Minnaard A. J.; Schudde E. P.; V. Esch J.; De Vries A. H. M.; De Vries J. G.; Feringa B. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11539.
- ¹⁴ Claver C.; Fernandez E.; Gillon A.; Heslop K.; Hyett D. J.; Martorell A.; Orpen A. G.; Pringle P. G., *Chem. Commun.*, **2000**, 961-962.
- ¹⁵ Jerphagnon T.; Renaud J. L.; Bruneau C., *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, 15, 2101.
- ¹⁶ Gavrilov K. N.; Lyubimov S. E.; Zheglov S. V.; Benetsky E. B.; Davankov V. A., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, 231, 255.
- ¹⁷ Bravo M. J.; Ceder R. M.; Muller G.; Rocamora M., *Organometallics* **2013**, 32, 2632.
- ¹⁸ M. van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. van Esch, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11539-11540.
- ¹⁹ a) M. T. Reetz, G. Mehler, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3889-3890; b) M. T. Reetz, T. Sell, A. Meiswinkel, G. Mehler, Studiengesellschaft Kohle m.b.H., Germany. **2004**, p. 20 pp.
- ²⁰ Lefort L.; de Vries J. G., *Phosphorous(III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*, pp.82.
- ²¹ A. J. Minnaard, B. L. Feringa, L. Lefort, J. G. De Vries, *Accounts of Chemical Research* **2007**, 40, 1267-1277.

- ²² a) N. Mrcic, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8358; b) N. Mršić, L. Lefort, J. A. F. Boogers, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2008**, *350*, 1081-1089.
- ²³ De Vries H. M.; Meetsma A.; Feringa B. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2374-2376.
- ²⁴ a) Feringa B. L.; Pineschi M.; Arnold L. A.; Imbos R.; De Vries A. H. M., *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2733-2736; b) Feringa B. L.; Pineschi M.; Arnold L. A.; Imbos R.; De Vries A. H. M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2620-2623.
- ²⁵ a) Feringa B. L., *Accounts of Chemical Research* **2000**, *33*, 346-353.
- ²⁶ a) Alexakis A.; Frutos J.; Mangeney P., *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2427-2430; b) Alexakis A.; S. Mutti; Normant J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6332-6334; c) Villacorta G. M.; Rao C. P.; Lippard S. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3175-3182
- ²⁷ a) Malda H.; Van Zijl A. W.; Arnold L. A.; Feringa B. L., *Organic Letters* **2001**, *3*, 1169-1171; b) Shi W. J.; Wang L. X.; Fu Y.; Zhu S. F.; Zhou Q. L., *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3867-3872; c) Alexakis A.; Malan C.; Lea L.; Benhaim C.; Fournieux X., *Synlett* **2001**, *2001*, 0927-0930; d) Alexakis A.; Croset K., *Organic Letters* **2002**, *4*, 4147-4149.
- ²⁸ a) Van Zijl A. W.; López F.; Minnaard A. J.; Feringa B. L., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2558-2563; b) Geurts K.; Fletcher S. P.; Feringa B. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15572-15573.
- ²⁹ Bartels B.; Helmchen G., *Chem. Comm.* **1999**, 741-742.
- ³⁰ a) Tissot-Croset K.; Polet D.; Alexakis A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2426-2428; b) Alexakis A.; Hajjaji S. E.; Polet D.; Rathgeb X., *Organic Letters* **2007**, *9*, 3393-3395; c) Alexakis A.; Polet D., *Organic Letters* **2004**, *6*, 3529-3532.
- ³¹ a) Huber D.; Kumar P. G. A.; Pregosin P. S.; Mezzetti A., *Organometallics* **2005**, *24*, 5221-5223; b) Huber D.; Mezzetti A., *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2193-2197.
- ³² Imbos R.; Minnaard A. J.; Feringa B. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *124*, 184-185.
- ³³ Iuliano A.; Facchetti S.; Uccello-Barretta G., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4943-4950.
- ³⁴ Alexakis A.; Bäckvall J. E.; Krause N.; Pàmies O.; Diéguez M., *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796-2823.
- ³⁵ Reetz M. T.; Mehler G., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889-3890;
- ³⁶ Reetz M. T.; Mehler G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889-3890.
- ³⁷ a) Reetz M. T.; Mehler G.; Meiswinkel A.; Sell T., *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 7941-7943; b) Reetz M. T.; Meiswinkel A.; Mehler G.; Angermund K.; Graf M.; Thiel W.; Mynott R.; Blackmond D. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10305-10313;
- ³⁸ Lynikaite B.; Cvengroš J.; Piarulli U.; Gennari C., *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 755-759
- ³⁹ a) Alexakis A.; Frutos J.; Mangeney P., *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2427-2430; b) Alexakis A.; Benhaim C.; Fournieux X.; Van den Heuvel H.; Levêque J. M.; March S.; Rosset S., *Synlett* **1999**, *1999*, 1811-1813; c) Yan M.; Zhou Z.; Chan A. S. C.; *Chem. Commun.* **2000**, 115-116; d) Alexakis A.; Benhaim C., *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1151-1157; e) Alexakis A.; Benhaim C.; Rosset S.; Humam M., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262-5263
- ⁴⁰ a) Gavrilov K. N.; Lyubimov S. E.; Zheglov S. V.; Benetsky E. B.; Petrovskii P. V.; Rastorguev E. A.; Grishina T. B.; Davankov V. A.; *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1085-1094; b) Gavrilov K. N.; Lyubimov S. E.;

- Bondarev O. G.; Maksimova M. G.; Zheglov S. V.; Petrovskii P. V.; Davankov V. A.; Reetz M. T., *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 609-616; c) Gavrilov K. N.; Lyubimov S. E.; Petrovskii P. V.; Zheglov S. V.; Safronov A.; Skazov R. S.; Davankov V. A., *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10514-10520;
- ⁴¹ a) Reetz M. T.; Goossen L. J.; Meiswinkel A.; Paetzold J.; Jensen J. F., *Organic Lett.* **2003**, *5*, 3099-3101; b) Huang H.; Zheng Z.; Luo H.; Bai C.; Hu X.; Chen H., *Organic Lett.* **2003**, *5*, 4137-4139; c) Huang H.; Liu X.; Chen S.; Chen H.; Zheng Z., *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2011-2019; d) Huang H.; Liu X.; Chen H.; Zheng Z., *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 693-697.
- ⁴² Alexakis A.; Benhaim C., *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1151-1157;
- ⁴³ Alexakis A.; Vastra J.; Burton J.; Benhaim C.; Mangeney P., *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 7869-7872.
- ⁴⁴ Chen Y. L.; Fröhlich R.; Hoppe D., *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1144-1149.
- ⁴⁵ Gavrilov K. N.; Chuchelkin I. V.; Zheglov S. V.; Shiryaev A. A.; Potapova O. V.; Novikov I. M.; Rastorguev E. A.; Petrovskii P. V.; Davankov V. A., *Russ. Chem. Bull.* **2012**, *61*, 1925-1932.
- ⁴⁶ Ayora I.; Ceder R. M.; Espinel M.; Muller G.; Rocamora M.; Serrano, *Organometallics* **2011**, *30*, 115- 128.
- ⁴⁷ Monti G.; Gennari C.; Piarulli U., *Chem. Comm.* **2005**, 5281-5283.
- ⁴⁸ Brunel J. M.; Constantieux T.; Labande A.; Lubatti F.; Buono G., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5971.
- ⁴⁹ Muchow G.; Brunel J. M.; Maffei M.; Pardigon O.; Buono G., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10435.
- ⁵⁰ Brunel J. M.; Constantieux T.; Buono G., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8940-8942.
- ⁵¹ Constantieux T.; Brunel J. M.; Labande A.; Buono G., *Synlett* **1998**, 49.
- ⁵² a) Hilgraf R.; Pfaltz A., *Synlett* **1999**, 1814-1816.
- ⁵³ a) Hilgraf R.; Pfaltz A., *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 61-77; b) Schönleber M.; Hilgraf R.; Pfaltz A., *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2033.
- ⁵⁴ Reetz M. T.; Oka H.; Goddard R., *Synthesis* **2003**, *12*, 1809.
- ⁵⁵ Gavrilov K. N.; Zheglov S. V.; Rastorguev E. A.; Groshkin N. N.; Maksimova M. G.; Benetsky E. B.; Davankov V. A.; Reetz M. T., *Adv. Synth. Cat.* **2010**, *352*, 2599.
- ⁵⁶ a) Gavrilov K. N.; Tsarev V. N.; Shiryaev A. A.; Bondarev O. G.; Lyubimov S. E.; Benetsky E. B.; Korlyukov A. A.; Antipin M. Y.; Davankov V. A.; Gais H. J., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 629- 634; b) Tsarev V. N.; Lyubimov S. E.; Bondarev O. G.; Korlyukov A. A.; Antipin M. Y.; Petrovskii P. V.; Davankov V. A.; Shiryaev A. A.; Benetsky E. B.; Vologzhanin P. A.; Gavrilov K. N., *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2097-2105.
- ⁵⁷ Lyubimov S. E.; Davankov V. A.; Petrovskii P. V.; Loim N. M., *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.*, **2007**, *10*, 2023.
- ⁵⁸ Tsarev V. N.; Lyubimov S. E.; Shiryaev A. A.; Zheglov S. V.; Bondarev O. G.; Davankov V. A.; Kabro A. A.; Moiseev S. K.; Kalinin V. N.; Gavrilov K. N., *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2214-2222.
- ⁵⁹ Gavrilov K. N.; Benetskiy E. B.; Grishina T. B.; Rastorguev E. A.; Maksimova M. G.; Zheglov S. V.; Davankov V. A.; Schäffner B.; Börner A.; Rosset S.; Bailat G.; Alexakis A., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3923-3929.
- ⁶⁰ Gavrilov K. N.; Chuchelkin I. V.; Zheglov S. V.; Shiryaev A. A.; Potapova O. V.; Novikov I. M.; Rastorguev E. A.; Petrovskii P. V.; Davankov V. A., *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2012**, *61*, 1925.
- ⁶¹ Gavrilov K. N.; Zheglov S. V.; Gavrilova M. N.; Novikov I. M.; Maksimova M. G.; Groshkin N. N.; Rastorguev E. A.; Davankov V. A., *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1581.

- ⁶² Gavrilov K. N.; Zheglov S. V.; Shiryayev A. A.; Potapova O. V.; Gavrilov V. K.; Volov A. N., Zamilatskov I. A., *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2013**, 62, 1097.
- ⁶³ Bravo M. J.; Favier I.; Saffon N.; Ceder R. M.; Muller G.; Gómez M.; Rocamora M., *Organometallics* **2014**, 33, 771.
- ⁶⁴ a) Mikami, K.; Korenaga, T.; Terada, M.; Ohkuma, T.; Pham, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 495; b) Mikami, K.; Korenaga, T.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3707; c) Mikami, K.; Aikawa, K.; Korenaga, T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 243; d) Korenaga, T.; Aikawa, K.; Terada, M.; Kawauchi, S.; Mikami, K. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 284
- ⁶⁵ Iuliano A., *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, 21, 1943-1958.
- ⁶⁶ Reetz M. T.; Neugebauer T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 179.
- ⁶⁷ Claver C.; Fernandez E.; Gillon A.; Helsop K.; Hyett D. J.; Martorell A.; Orpen A.; Pringle P. G., *Chem. Comm.* **2000**, 961-962.
- ⁶⁸ Facchetti S.; Losi D.; Iuliano A., *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, 17, 2993-3003.
- ⁶⁹ Iuliano A.; Losi D.; Facchetti S., *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8472.
- ⁷⁰ Facchetti S.; Cavallini I.; Funaioli T.; Marchetti F.; Iuliano A., *Organometallics* **2009**, 28, 4150-4158.
- ⁷¹ Iuliano A.; Facchetti S.; Funaioli T., *Chem. Commun.* **2009**, 457-459.
- ⁷² Kuhajda K.; Kandrač J.; Cirin-Novta V.; Miljkovic D., *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1996**, 61, 1073-1076.
- ⁷³ a) Iuliano A.; Ruffini A., *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, 16, 3820; b) D'Souza L.; Maitra U., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9494.
- ⁷⁴ Fanta P. E., *Chem. Rev.* **1964**, 613.
- ⁷⁵ Fanta P. E., *Chem. Rev.* **1946**, 38, 139.
- ⁷⁶ Fuson R. C.; Cleveland E. A., *Organic Syntheses* **1955**, 3, 339
- ⁷⁷ Damkaci F.; Altay E.; Waldron M.; Knopp M. A.; Snow D.; Massaro N., *Tetrahedron Letters* **2014**, 55, 690-693.
- ⁷⁸ Scarborough C. C.; Popp B. V.; Guzei I. A.; Stahl S. S., *J. Organometallics Chem.* **2005**, 690, 6143-6155.
- ⁷⁹ Benson S. C.; Cai P.; Colon M.; Haiza M. A.; Tokles M.; Snyder J. K., *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5335-5341.
- ⁸⁰ Jin Z.; Li Y.; Ma Y.; Qiu L.; Fang J., *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 446.
- ⁸¹ Jumde R. V.; Iuliano A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 4294-4302.
- ⁸² Mikami K.; Aikawa K.; Yusa Y.; Jodry J. J.; Yamanaka M., *Synlett* **2002**, 10, 1561-1578.
- ⁸³ Diéguez M.; Ruiz A.; Claver C., *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3796-3801.
- ⁸⁴ Chen W.; Xiao J., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8737-8740.
- ⁸⁵ Facchetti S.; Cavallini I.; Funaioli T.; Marchetti F.; Iuliano A., *Organometallics* **2009**, 28, 4150-4158.